

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Das krankheitspräventive Potential der Sojabohne und ihrer Inhaltsstoffe

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Verfasserin / Verfasser:	Katrin Schöggli
Matrikel-Nummer:	0100315
Studienrichtung / Studiengang	
(lt. Studienblatt):	Ernährungswissenschaften
Betreuer:	o. Univ.-Prof. Dr. Ibrahim Elmadfa

Wien, April 2009

DANKSAGUNG

Ein herzliches Dankeschön an o. Univ.- Prof. Dr. Ibrahim Elmadfa, dem Vorstand des Instituts für Ernährungswissenschaften und Betreuer meiner Diplomarbeit, der mir nicht nur die Möglichkeit gab, dieses überaus interessante und zukunftsweisende Thema zu bearbeiten, sondern mir auch die Freiheit ließ, die Arbeit nach meinen eigenen Vorstellungen zu entwickeln.

Außerdem gilt besonderer Dank Dr. Elisabeth Fabian für die großartige Betreuung und freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Diplomarbeit. Ihre wertvollen Hinweise und hilfreichen Anregungen haben mich stets einen Schritt vorwärts gebracht.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freundinnen Andrea und Bianca und deren Familien bedanken. Ohne sie wäre das Einleben in Wien nicht so leicht gewesen und die Studienzeit nicht zu einem Lebensabschnitt geworden, an den ich mich immer gerne zurückerinnern werde. Danke, dass ihr immer für mich da gewesen seid, meine Launen und Stimmungen ertragen habt und mich in schwierigeren Momenten immer mit aufmunternden Worten wieder zum Lachen gebracht habt.

Über allen steht natürlich meine Familie, ohne die dieses Studium und die Verwirklichung meines Berufswunsches nie möglich gewesen wären. Trotz vieler Entbehrungen in den letzten Jahren, hat sie mich immer tatkräftig unterstützt und mir mit viel Liebe und Zuspruch über manche Hürde hinweggeholfen. Sie ist zu einem großen Teil dafür verantwortlich, dass ich zu dem Menschen geworden bin, der ich heute bin, deshalb möchte ich ihr mit diesem Zitat meine Diplomarbeit widmen:

**„ Der höchste Lohn für unsere Bemühungen ist nicht das,
was wir dafür bekommen, sondern das was wir dadurch werden.“**

(John Ruskin)

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 INHALTSSTOFFE DER SOJABOHNE	3
2.1 Historische Fakten zu Phytoöstrogenen.....	3
2.2 Chemische Strukturen und Eigenschaften von Phytoöstrogenen	4
2.3 Sojaprotein	7
3 PHYTOÖSTROGENE IM MENSCHLICHEN KÖRPER.....	9
3.1 Metabolisierung und Equolbildung	9
3.2 Aufnahmedosis/ Wirkungs-dosis von Sojaisoflavonen	14
3.2.1 Aufnahmedosis von Sojaisoflavonen	14
3.2.2 Wirkungs-dosis von Sojaisoflavonen.....	15
3.3 Toxikologische Wirkung	15
3.3.1 Toxikologische Wirkung hochdosierter Isoflavongaben	15
3.3.2 Sojabasierte Säuglingsnahrung	16
3.4 Bioverfügbarkeit	16
3.5 Endokrine Effekte von Phytoöstrogenen – SERM „Selektiver Estrogen Receptor Modulator“	19
4 KRANKHEITSPRÄVENTIVES POTENTIAL DER SOJABOHNE	23
4.1 Brustkrebs	24
4.1.1 Komplementäre und Alternative Medizin bei Krebserkrankungen	25
4.1.2 Komplementäre und Alternative Therapien bei Brustkrebs	28

4.1.3	Brustkrebsrisiko im fernöstlichen und westlichen Raum – Ein internationaler Vergleich	29
4.1.4	Wirkmechanismus von Soja und seinen Inhaltsstoffen auf die Tumorgenese von Brustkrebs	37
4.1.5	Einfluss- und Risikofaktoren auf die Entstehung von Brustkrebs	45
4.1.6	Wirksamkeit einer sojareichen Ernährung auf das menopausale Brustkrebsrisiko	51
4.1.7	Empfehlungen einer Phytoöstrogenaufnahme in der Brustkrebsprävention	54
4.2	Menopause	58
4.2.1	Physiologische Veränderungen in der Menopause	58
4.2.2	Komplementäre Medizin versus Hormonersatztherapie in der Menopause	60
4.2.3	Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden.....	62
4.2.4	Risikofaktoren für die Entwicklung von klimakterischen Beschwerden vor und während der Menopause.....	67
4.2.5	Empfehlungen einer Isoflavonaufnahme zur Reduktion menopausaler Beschwerden	68
4.3	Osteoporose	69
4.3.1	Epidemiologie.....	70
4.3.2	Begriffbestimmungen	70
4.3.3	Rolle von Hormonen im Knochenstoffwechsel	73
4.3.4	Einfluss von Sojaisoflavonen auf die Knochenmineraldichte, die Knochenresorption und –formation	75
4.3.5	Einfluss von Soja und seinen Inhaltsstoffen bei peri- und postmenopausaler Osteoporose.....	76
4.3.6	Einfluss von Risiko- und Lebensstilfaktoren auf den Knochenstoffwechsel	85
4.3.7	Empfehlung zur Isoflavonaufnahme in der Osteoporoseprävention.....	88
4.4	Kardiovaskuläre Erkrankungen	90
4.4.1	Epidemiologie.....	90
4.4.2	Begriffbestimmungen	92
4.4.3	Hypocholesterinämische Wirkung von Sojaprotein und Isoflavon.....	92
4.4.4	Einfluss von Soja und seinen Inhaltsstoffen auf den Bluthochdruck	100
4.4.5	Einfluss von Soja und seinen Inhaltsstoffen auf Atherosklerose	101
4.4.6	Empfehlung einer Sojaprotein- bzw. Isoflavonaufnahme zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten.....	103

4.5	Adipositas.....	104
4.5.1	Epidemiologie	104
4.5.2	Begriffsbestimmungen	105
4.5.3	Einfluss von Nahrungsprotein auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht	106
4.5.4	Einfluss von Sojaprotein auf den Fettstoffwechsel.....	107
4.5.5	Ernährungsphysiologischer und krankheitspräventiver Aspekt von Sojaprotein bei Adipositas.....	111
5	SCHLUSSBETRACHTUNG	115
6	ZUSAMMENFASSUNG	121
7	SUMMARY.....	123
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	125

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Strukturformeln der wichtigsten Phytoöstrogene (Coumestane, Isoflavone, Lignane)

Abbildung 2: Strukturformeln der aglykonischen Formen Daidzein, Genistein und Glycitein

Abbildung 3: Strukturformeln der Phytoöstrogene im Rotklee (*Trifolium pratense*)

Abbildung 4: Metabolismus von Daidzein und Genistein im menschlichen Organismus

Abbildung 5: Metabolismus von Lignanen im menschlichen Organismus

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Equolproduktion, Sojakonsum und Fleischverzehr bei Männern

Abbildung 7: Strukturähnlichkeit zwischen Isoflavon und 17 β -Östradiol

Abbildung 8: Lokalisation der Östrogenrezeptoren

Abbildung 9: Bösartige Neubildungen der Brust im Zeitverlauf der WHO-Weltbevölkerung 2001 (altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen)

Abbildung 10: Die häufigsten Tumorlokalisationen bei Frauen in Österreich (2005)

Abbildung 11: Altersspezifische Inzidenz bei österreichischen Brustkrebspatienten

Abbildung 12: Altersspezifische Mortalität bei österreichischen Brustkrebspatienten

Abbildung 13: Altersstandardisierte Brustkrebsmortalitätsrate weltweit

Abbildung 14: Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate für Brustkrebs

Abbildung 15: Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz zwischen 1985 und 2005 in Amerika, Europa, Afrika, Australien/ Neuseeland und Asien

Abbildung 16: Brustkrebsinzidenzraten von den in den USA lebenden asiatischen Immigrantinnen

Abbildung 17: Umwandlung der Steroidvorläufer in Östrogen im menschlichen Brustkrebsgewebe

Abbildung 18: Entstehung des biologisch aktiven Östrogens durch inaktive Steroidvorstufen

Abbildung 19: Anteil alternativer Therapien bei menopausalen Symptomen

Abbildung 20: Wirkungsstärke von alternativen Therapien bei menopausalen Symptomen

Abbildung 21: Altersabhängiger Verlauf der Knochenmasse bei Frauen (ohne postmenopausale Hormonsubstitution)

Abbildung 22: Prozentuale altersstrukturierte Verteilung der Todesursachen in Österreich

Abbildung 23: Wirksamkeit von Sojaprotein auf Serumlipide – Prozentuale Veränderungen des Lipidprofils nach Sojaverzehr

Abbildung 24: Wirksamkeit von Sojaprotein auf LDL-Cholesterin - Prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterins in Abhängigkeit der initialen Plasmacholesterinkonzentration im Vergleich zu Kontrolldiäten

Abbildung 25: Antiatherogene Effekte von Soja und seinen Inhaltsstoffen

Abbildung 26: PPAR-regulierende Mechanismen im Lipidmetabolismus

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Konzentrationsabhängige Inhibition von Flavonoiden und anderen Phytoöstrogenen auf die Enzyme des Steroidmetabolismus

Tabelle 2: Einfluss- und Risikofaktoren bei prä- und postmenopausalem Brustkrebs

Tabelle 3: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden

Tabelle 4: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden bei Frauen mit oder nach Mammakarzinomdiagnose

Tabelle 5: Definition der Osteoporose nach den Messwerten der Osteodensitometrie (DXA-Technik)

Tabelle 6: Charakteristika von zehn randomisierten Kontrollstudien zur Isoflavonaufnahme bei peri- und postmenopausalen Frauen

Tabelle 7: Untersuchung der Untergruppen hinsichtlich des Einflusses von Isoflavonen auf die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule

Tabelle 8: Charakteristika von neun randomisierten Kontrollstudien zur Isoflavonaufnahme bei peri- und postmenopausalen Frauen

Tabelle 9: Untersuchung der Untergruppen hinsichtlich des Einflusses von Isoflavonen auf den Knochenresorptionsmarker Deoxypridinolin (Dpyr)

Tabelle 10: Risikofaktoren für die Entwicklung einer manifesten Osteoporose

Tabelle 11: Einfluss von Sojaprotein mit Isoflavonen auf das Lipidprofil

Tabelle 12: Einfluss von Sojaprotein mit oder ohne Isoflavon auf das Lipidprofil

Tabelle 13: Einfluss von Isoflavonen auf die Blutfette

Tabelle 14: Berechnung des BMIs nach der höchsten Lebenserwartung ohne Berücksichtigung des Alters

Tabelle 15: Einfluss einer sojareichen Ernährung auf den Fettstoffwechsel adipöser Erwachsener

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BAP	Bone Alkaline Phosphatase
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (= lateinisch für „ungefähr“)
CAM	Complementary and Alternative Medicine (= englisch für „Komplementäre und Alternative Medizin“)
C/ EBP	CCAAT/ Enhancer Binding Protein
dl	Deciliter
DNA	Desoxyribonucleinsäure
Dpyr	Deoxypyridinolin
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry (= englisch für „Knochendichtemessung“)
ER	Estrogenrezeptor (oder Östrogenrezeptor)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
g	Gramm
GH	Growth Hormone (= englisch für „Wachstumshormon“)
HepG2	Human hepatocellular liver carcinoma cell line (= englisch für „Menschliche hepatozelluläre Leberkarzinom-Zelllinie“)
HDL	High density Lipoprotein
HRT	Hormone Releasing Therapy (= englisch für „Hormonersatztherapie“)
HSD	Hydroxysteroiddehydrogenase
IGF	Insulin-like Growth Faktor (= englisch für „Insulinabhängiger Wachstumsfaktor“)
kg	Kilogramm
LDL	Low density Lipoprotein

LH	Luteinisierendes Hormon
mg	Milligramm
mmol	Millimol
nmol	Nanomol
ml	Milliliter
nmol	Nanomol
p	probability (= englisch für "Wahrscheinlichkeit")
PBM	Peak Bone Mass (= englisch für „Maximale Knochenmasse“)
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PTH	Parathormon
PYY	Darmhormon PYY (Appetitzügler)
SBMC	Spine Bone Mineral Content (= englisch für „Knochenmineralgehalt“)
SBMD	Spine Bone Mineral Density (= englisch für „Knochenmineraldichte“)
SERM	Selektive Estrogen Receptor Modulator (= englisch für "Selektiver Östrogen Rezeptormodulator")
SHBG	Sterol Hormone Binding Globulin (Geschlechtshormonbindendes Globulin)
SREBP	Sterol Regulatory Element Binding Protein
u.a.	unter anderem
µg	Mikrogramm
µM	Mikromol
v.a.	vor allem
vs	versus (= lateinisch "gegen, gegenüber gestellt")
WHI	World Health Initiative
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

In den fernöstlichen Ländern der Welt gilt Soja seit jeher als unverzichtbarer Bestandteil der täglichen Ernährung. In diesen Regionen wird die Sojabohne bereits seit tausenden Jahren kultiviert und nicht nur wegen ihrer Nährstoffe, sondern auch aufgrund ihrer gesundheitsfördernden Wirkung geschätzt.

Zahlreiche epidemiologische Studien belegen die positive Wirkung einer sojareichen Ernährung in Asien, wo es verglichen zur westlichen Welt seltener zum Auftreten von hormonabhängigen Krebsarten, menopausalen Beschwerden, Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen kommt.

Unter diesen Aspekten rückte Soja bzw. die Wirkung der sekundären Inhaltsstoffe (v.a. Phytoöstrogene) und des hochwertigen Proteins dieser Pflanze in den letzten Jahren verstärkt in den Blickpunkt von gezielten wissenschaftlichen Untersuchungen.

Phytoöstrogene bzw. Isoflavone besitzen eine große Strukturähnlichkeit zum körpereigenen, weiblichen Geschlechtshormon 17β -Östradiol. Lange Zeit wurde vermutet, dass Phytoöstrogene, gleich wie das humane Östrogen, ebenfalls an den α -Östrogenrezeptor im menschlichen Körper binden. Untersuchungen zeigten allerdings, dass Phytoöstrogene eine weit höhere Bindungsaffinität zum β -Östrogenrezeptor aufweisen und somit als hormonmodulierende Gegenspieler des 17β -Östradiols imstande sind, östrogene, als auch antiöstrogene Effekte auszuüben. Auf Grund dieses Wirkmechanismus werden die ehemals als „Phytoöstrogene“ bezeichneten Substanzen heute vielfach „Phytoselektive Estrogenrezeptor Modulatoren“, kurz Phyto-SERM genannt.

In zahlreichen Studien wurde das gesundheitsfördernde bzw. präventive Potential von Isoflavonen bereits in Bezug auf „Western Diseases“, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Krebserkrankungen und seit kurzem auch Adipositas, untersucht. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind jedoch äußerst widersprüchlich und werden teils sehr kontrovers diskutiert. Daher konnten bis heute keine eindeutigen Ernährungsempfehlungen zur gesundheitsfördernden Wirkung der Sojabohne ausgesprochen werden.

In der vorliegenden Arbeit werden die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Krankheitsprävention durch die Sojabohne bzw. ihrer Inhaltsstoffe aufgezeigt und aus ernährungsphysiologischer Sicht kritisch betrachtet.

2 INHALTSSTOFFE DER SOJABOHNE

Seit mehr als 50 Jahren beschäftigt sich die Wissenschaft mit der Identifikation von Phytoöstrogenen bzw. Isoflavonen und deren Metabolismus. Dennoch sind lange Zeit nur wenige wissenschaftliche Publikationen über die Wirkung und das krankheitspräventive Potential von Phytochemikalien veröffentlicht worden. Das frühe Interesse an Phytoöstrogenen ging aus einer Entdeckung in den 40er Jahren hervor. In Westaustralien erkrankten Schafe, die eine bestimmte Kleeart (*Trifolium subterraneum*) fraßen, vermehrt an Infertilität, später auch unter dem Namen „Clover disease“ bekannt [BENNETTS et al., 1946].

Deshalb beschränkten sich die ersten Arbeiten über die pharmakogenetischen Eigenschaften der Phytoöstrogene auf Tierversuche und erst in den 80er Jahren wurden die ersten Studien am Menschen durchgeführt [AXELSON et al., 1984; AXELSON et al., 1982].

In den letzten Jahren stieg jedoch die Anzahl an Berichten über Phytoöstrogene und Isoflavone in Fachzeitschriften beträchtlich an. Durch das vermehrte Interesse an den biologisch aktiven Substanzen und ihren präventiven Eigenschaften gegenüber verschiedenen Zivilisationskrankheiten, gibt es immer mehr Studien, die sich mit der gesundheitsfördernden Wirkung der Phytoöstrogene auseinandersetzen.

2.1 Historische Fakten zu Phytoöstrogenen

In Anlehnung an die wissenschaftlichen Publikationen über Östrogene von ALLEN und DOISY [1923], wurde erstmals 1926 über Pflanzenextrakte mit östrogener Wirkung, die damals noch als Tokokinine bezeichnet wurden, berichtet. Ein Zitat aus jenem wissenschaftlichen Bericht besagt:

„Sexualhormonähnliche Substanzen sind in ihrer Bildung nicht auf den Geschlechtsapparat beschränkt, vielmehr verfügen wir über Anhaltspunkte, dass sich derartige Körper ebenfalls aus pflanzlichem Material erhalten lassen und schlagen ‚Toxokinin‘ als Bezeichnung vor.“ [DOHRN, 1926].

BRADBURY und WHITE [1954] nannten erstmals 53 Pflanzenarten, die aufgrund ihrer östrogenähnlichen Eigenschaften das Brunftverhalten von Tieren beeinflussen. FARNSWORTH et al. [1975] erweiterten diese Liste später auf über 300 Pflanzen. 1979 wurden im Urin von Primaten erstmals Phytoöstrogene nachgewiesen [SETCHELL und ADLERCREUTZ, 1979] und drei Jahre später auch im menschlichen Organismus [AXELSON et al., 1982].

AXELSON et al. [1982] und AXELSON [1984] befassten sich als eine der ersten mit den biochemischen Vorgängen der Isoflavone im menschlichen Körper. In den 80er Jahren fanden sie heraus, dass sojaproteinreiche Nahrungsmittel die Hauptquelle für natürlich vorkommende Isoflavone darstellen und entdeckten im menschlichen Urin den Isoflavonmetaboliten Equol, welcher die höchste östrogenähnliche Wirksamkeit aufweist. Weiters stellten sie in ihren Forschungsarbeiten fest, dass die Isoflavonkonzentration im Urin und im Blut die endogene Östrogenkonzentration übersteigt. Dies ließ sie die Hypothese aufstellen, dass es sich bei den Phytoöstrogenen um biologisch aktive Substanzen handelt, welche imstande sind, positive gesundheitliche Effekte auf den menschlichen Körper auszuüben.

2.2 Chemische Strukturen und Eigenschaften von Phytoöstrogenen

Phytoöstrogene, auch Phytoestrogene genannt, sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die chemisch zu den Polyphenolen gerechnet werden. Sie werden in drei große Klassen unterteilt, nämlich in die der Isoflavone, der Lignane und der Coumestane (Abbildung 1) [HAHN et al., 2005; WOLTERS und HAHN, 2004].

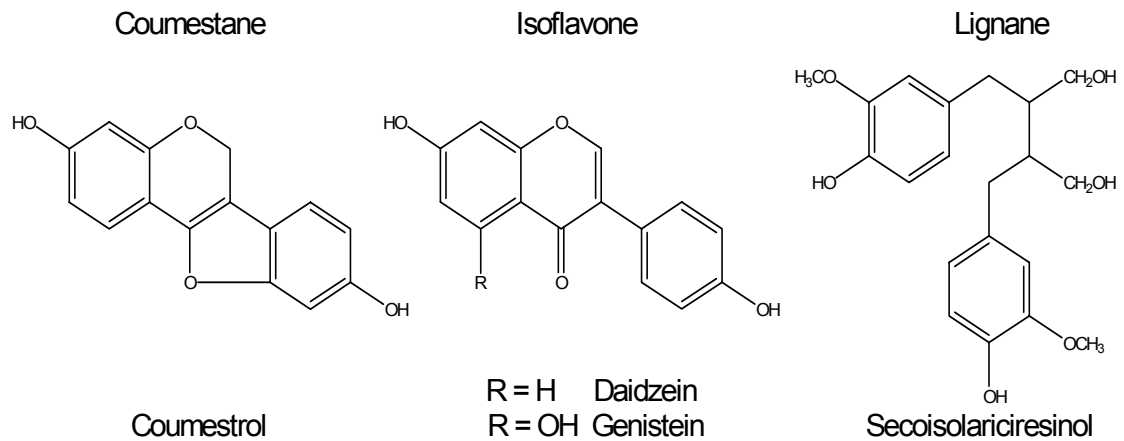


Abbildung 1: Strukturformeln der wichtigsten Phytoöstrogene (Coumestane, Isoflavone, Lignane)

In den letzten Jahren lag das größte Augenmerk der Wissenschaft auf den Isoflavonen, die überwiegend in Fabacea-Arten und Leguminosen zu finden sind. Die quantitativ bedeutendste Nahrungsquelle für Isoflavone ist die Sojabohne (*Glycine max*). Sie beinhaltet drei wichtige Isoflavone: Genistin, Daidzin und Glycitin. Diese liegen in der Sojabohne als natürliche Glykoside (Zuckerkonjugate) vor und werden erst nach der Aufnahme durch intestinale Darmbakterien in die aktiven aglykonischen Formen Genistein, Daidzein und Glycitein umgewandelt (siehe Abbildung 2) (siehe Kapitel 3.1)

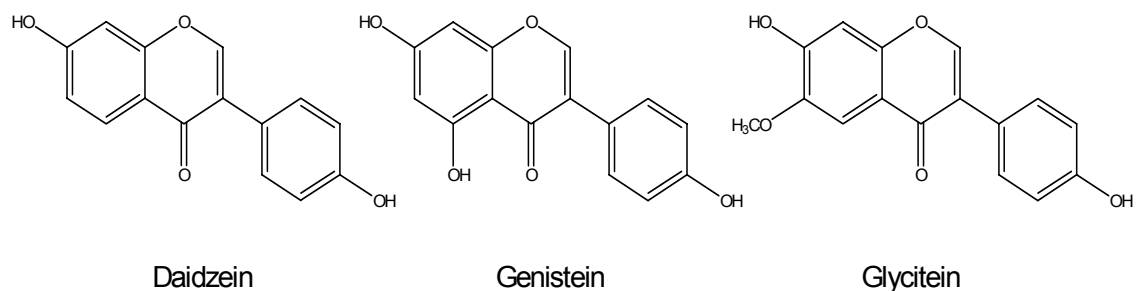


Abbildung 2: Strukturformeln der aglykonischen Formen Daidzein, Genistein und Glycitein

Des Weiteren können die Isoflavone der Sojabohne auch als Acetylglucoside und als Malonylglucoside vorliegen [KURZER und XU, 1997].

Der Gehalt an Isoflavonen in Sojabohnen weist je nach Sorte und Anbaubedingungen Schwankungen von ca. 120 bis 300 mg/100 g auf. Dabei treten die Isoflavone Genistin, Daidzin und Glycitin etwa im Verhältnis von 10:8:1 auf [HAHN et al., 2005]. Die Isoflavone der Sojabohne befinden sich in der Proteinfraction der Bohne.

Mit Soja oder Sojabestandteilen angereicherte Lebensmittel weisen einen geringeren Isoflavongehalt als unverarbeitete Sojanahrungsmittel auf [ELDRIDGE und KWLEK, 1983].

Rotklee (*Trifolium pratense*) beinhaltet ebenfalls hohe Konzentrationen an Isoflavonen. In Rotklee finden sich überwiegend die Isoflavone Formononetin und Biochanin A (Abbildung 3), bei denen es sich um die 4-Methylether von Daidzin und Genistin handelt [WOLTERS und HAHN, 2004]. Nach der Aufnahme erfolgt eine Demethylierung der inaktiven, methylierten Formen des Rotklees (Biochanin A und Formononetin), wodurch die aktiven Aglykone Genistein und Daidzein entstehen [SETCHELL et al., 2001a].

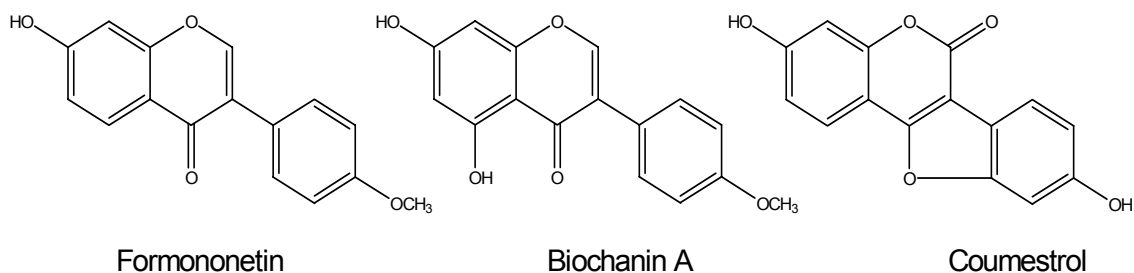


Abbildung 3: Strukturformeln der Phytoöstrogene im Rotklee (*Trifolium pratense*)

Eine gute Quelle für Lignane stellen Leinsamen, aber auch andere Ölsaaten, Getreide, sowie unterschiedliche Gemüsesorten und Früchte dar. Die pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol sind die Vorstufen der menschlichen Lignane Enterodiol und Enterolacton.

Coumestane kommen vorwiegend in Sojasprossen vor. Sie spielen jedoch in der menschlichen Ernährung eine untergeordnete Rolle, da sie nur in sehr geringen Mengen über die Nahrung aufgenommen werden [HAHN et al., 2005].

2.3 Sojaprotein

Die Sojabohne enthält zwischen 36 und 56% Sojaprotein. Ähnlich wie bei den Isoflavonen, schwankt auch hier der Gehalt je nach Anbaugebiet bzw. Herkunftsland.

Die vorherrschenden Proteine in der Sojabohne sind Glycinin (11S Globulin) und β -Conglycinin (7S Globulin), welche ungefähr 80% des Gesamtproteingehalts der Sojabohne ausmachen und zu den Speicherproteinen gezählt werden [EBERMANN und ELMADFA, 2008; GRIESHOP et al., 2001].

Hinsichtlich der essentiellen Aminosäuren ist Sojaprotein dem tierischen Protein sehr ähnlich.

Der Nährwert von Sojaprotein entspricht dem von tierischem Protein mit hoher Biologischer Wertigkeit. Isoliertes Sojaprotein weist einen „Protein digestibility-corrected amino acid score“ von 1 auf, welcher mit dem von Casein oder Eiweiß gleichzusetzen ist [YOUNG, 1991].

Das Sojaprotein ist einzigartig unter den verschiedenen pflanzlichen Proteinen, da es die höchste Isoflavonkonzentration aufweist.

In der Proteinfraction der Sojabohne sind jedoch auch neben Isoflavonen, Fettsäuren und Saponine enthalten.

Die Fettsäuren stellen dabei die größte Gruppe dar, gefolgt von den Saponinen, die für den bitteren Geschmack der Sojabohne verantwortlich sind, und den Isoflavonen [EBERMANN und ELMADFA, 2008, FANG et al., 2004].

3 PHYTOÖSTROGENE IM MENSCHLICHEN KÖRPER

3.1 Metabolisierung und Equolbildung

Metabolisierung

Isoflavone liegen in der Nahrung fast ausschließlich in glykosidisch gebundener Form (Genistin, Daidzin und Glycitin) vor. Für die Bioverfügbarkeit *in vivo* werden intestinale Bakterien (β -Glucosidasen) benötigt, welche den Zuckerrest abspalten. Dadurch werden die aktiven Isoflavone Daidzein, Genistein und Glycitein gebildet. Eine intakte bakterielle Darmflora ist daher ausschlaggebend, da ohne die Hydrolyse der Kohlenhydratstrukturen, Isoflavone für den Menschen nicht verfügbar wären [SETCHELL, 2001].

Isoflavone und ihre Metaboliten werden im dekonjugierten Zustand absorbiert und gelangen anschließend über die Pfortader zur Leber, wo sie mit Hilfe von Phase-II-Enzymen (UDP-Glucuronyl Transferase, Sulfotransferase) hauptsächlich mit Glukuronsäure und Sulfat konjugiert werden.

Diese Konjugate werden im Blut transportiert und zum überwiegenden Teil über den Urin ausgeschieden. Ein kleinerer Teil von Isoflavonen wird zusammen mit anderen Steroidhormonen, einschließlich der Östrogene, über die Galle ausgeschieden und unterliegt anschließend einem enterohepatischen Kreislauf. Im Dickdarm können nicht resorbierte Isoflavone durch eine weitere bakterielle Biotransformation metabolisiert werden. Dabei entstehen aus Daidzein die Isoflavonmetabolite O-Desmethylangolensin und Equol. Etwa ein Drittel der Erwachsenen sind zur Equolbildung nicht befähigt. Das ist insofern wichtig, als Equol eine hohe Östrogenaktivität aufweist und die ausgeprägteste Fähigkeit zur Induktion der Gentranskription besitzt.

Aus Genistein entsteht der Metabolit 6'-Hydroxy-O-Desmethylangolensin, der weiter zu p-Ethylphenol abgebaut werden kann (Abbildung 4) [WOLTERS und HAHN, 2004].

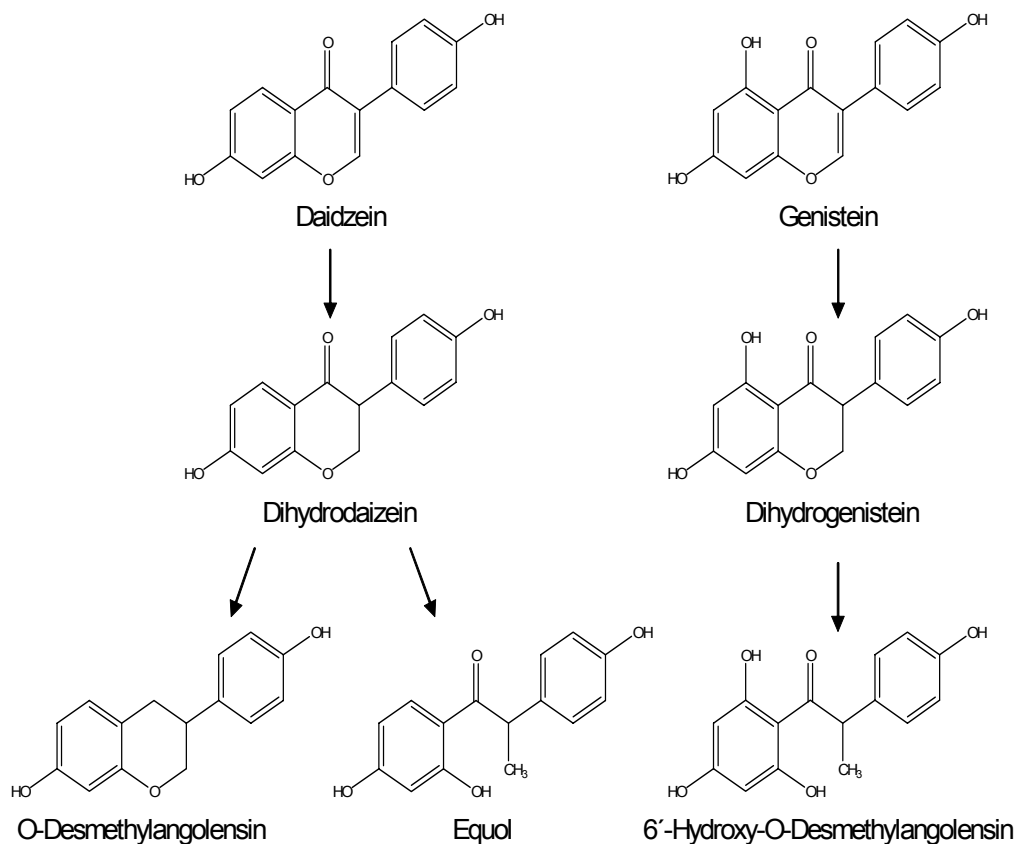


Abbildung 4: Metabolismus von Daidzein und Genistein im menschlichen Organismus
[KURZER und XU, 1997]

Die Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol werden durch intestinale Darmbakterien zu den im menschlichen Organismus vorkommenden Metaboliten Enterolacton und Enterodiol umgewandelt. Secoisolariciresinol wird durch Hydrolyse des Zuckerrestes, Dehydroxylierung und Demethylierung zu Enterodiol umgeformt, welches weiter zu Enterolacton oxidiert wird. Matairesinol wird sofort durch Dehydroxylierung und Demethylierung zu Enterolacton umgewandelt (Abbildung 5) [KURZER und XU, 1997].

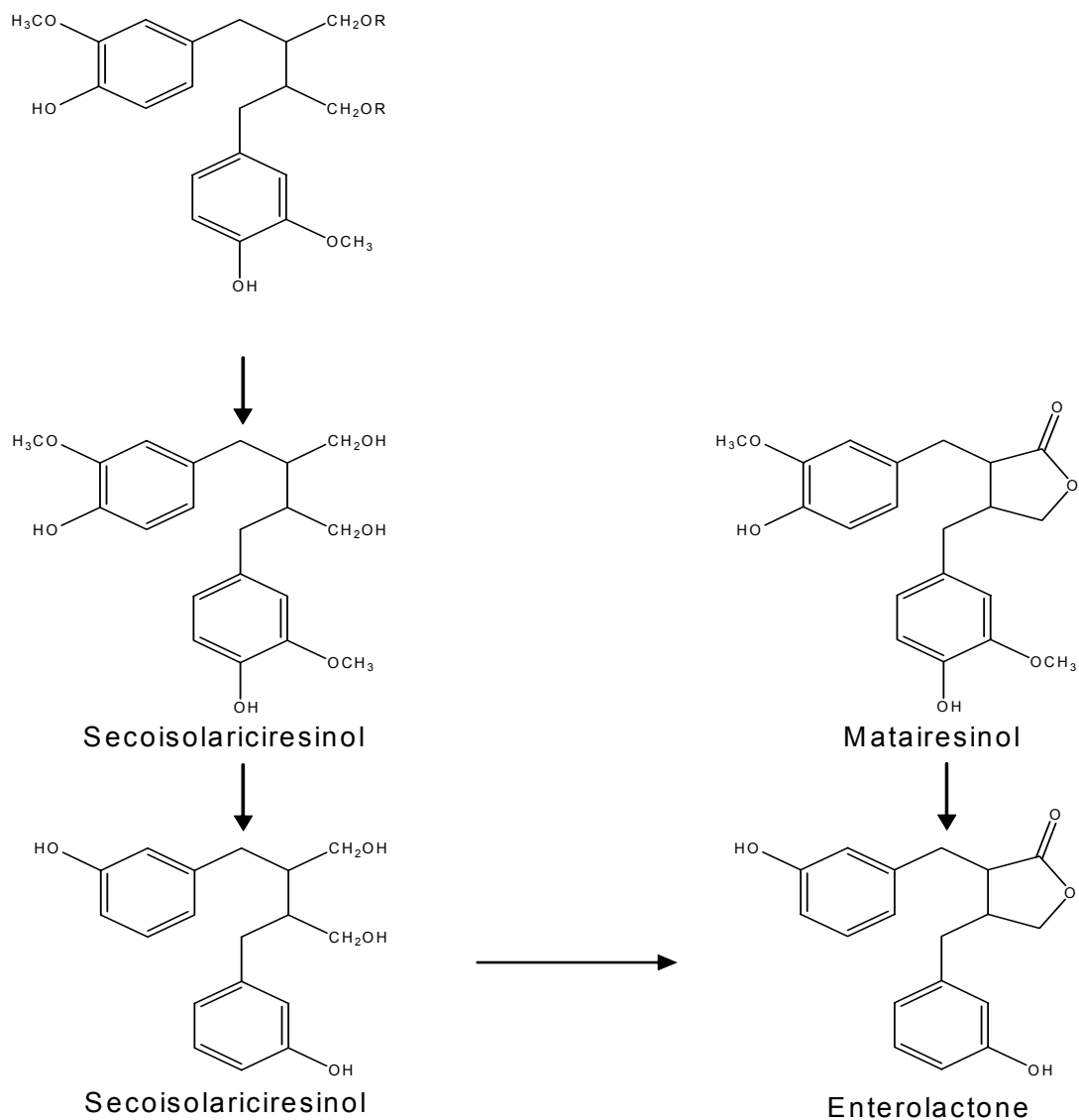


Abbildung 5: Metabolismus von Lignanen im menschlichen Organismus
[KURZER und XU, 1997]

Equolbildung

30 bis 50% der weltweiten Bevölkerung sind imstande den Isoflavonmetaboliten Equol zu produzieren (siehe Abbildung 4) [SETCHELL et al., 2002] und 80 bis 90% der Menschen sind zur O-Desmethylangolensinbildung befähigt [FRANKENFELD et al., 2005].

Equol besitzt zwei Isoformen: S- und R-Equol. Der menschliche Organismus bildet ausschließlich S-Equol, welches neben der strukturellen Ähnlichkeit zum endogen gebildeten Östrogen auch eine höhere Bindungsaffinität zum β -Östrogenrezeptor als zum α -Östrogenrezeptor besitzt und daher in der Prävention von hormonabhängigen Erkrankungen diskutiert wird [SETCHELL et al., 2005].

Fast die Hälfte des im Serum vorhandenen Equols ist ungebunden. Verglichen mit Daidzein (18,7%) und Östradiol (4,6%) ist die Bindungsstärke von Equol sehr hoch und dadurch besitzt es auch eine bessere Möglichkeit an die Östrogenrezeptoren anzudocken [NAGEL et al., 1998].

Equol ist das Isoflavon mit der stärksten Induzierung der Gentranskription und weist die höchste antioxidative Aktivität von Isoflavonen auf.

Langzeitstudien deuten darauf hin, dass sowohl die Genetik, als auch die Ernährung eine entscheidende Rolle bei der Equolbildung spielen.

Die hohe Rate von Equolbildnern in Asien ist wahrscheinlich auf deren genetisches Potential und den hohen Kohlenhydrat- bzw. Ballaststoffanteil in der traditionellen asiatischen Kost zurückzuführen [LAMPE et al., 1999].

In einer Studie von HEDLUND et al. [2005] wurde Männern, die täglich mehr als 30 mg Isoflavon über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren zu sich nahmen, mit Menschen, die nur durchschnittlich 5 mg Isoflavon pro Tag verzehrten, hinsichtlich ihrer Equolbildung verglichen. Es zeigte sich, dass jene mit hoher Sojaaufnahme eine 5,3mal höhere Equolbildung aufwiesen, als jene mit niedriger Aufnahme ($p = 0,014$). Weiters war ein signifikanter Unterschied in der Equolbildung bei Fleischessern und Vegetariern bzw. Veganern oder Makrobiotikern sichtbar ($p = 0,023$) (Abbildung 6).

In einer ähnlichen Studie erfolgte eine dreitägige Intervention mit Soja bei 91 koreanischen und 222 kaukasischen Amerikanerinnen. Unter den asiatischen Emigrantinnen waren deutlich mehr Equolbildner (51% vs. 36%, $p = 0,015$) als bei den Kaukasierinnen und der O-Desmethylangolensin Phenotyp war geringer ausgeprägt (84 vs. 92%, $p = 0,03$).

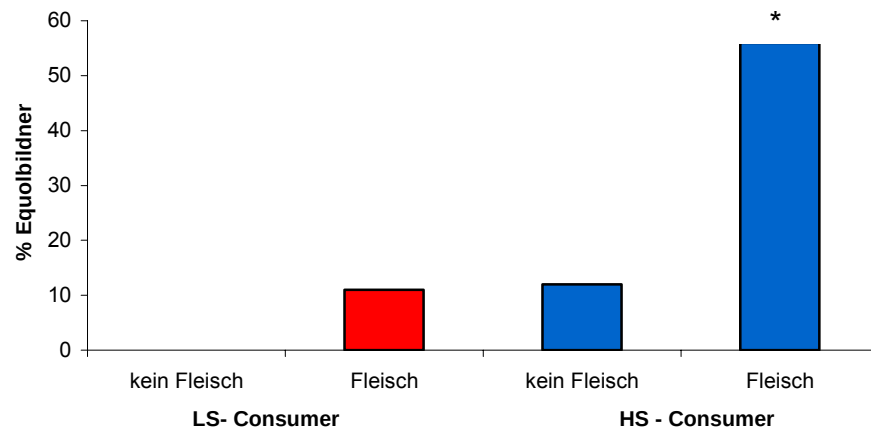


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Equolproduktion, Sojakonsum und Fleischverzehr bei Männern, * signifikanter Unterschied zwischen HS und LS ($p=0,014$) und Fleischessern und „Kein-Fleisch“-Essern ($p=0,023$) (LS= Low soy-Consumer, HS= High soy-Consumer) [HEDLUND et al., 2005]

Obwohl die koreanischen Frauen eine dreimal höhere Sojaaufnahme hatten, konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sojaaufnahme und Equolbildung festgestellt werden [SONG et al., 2006].

Die Möglichkeit Equol metabolisieren zu können, trägt mit großer Sicherheit zum Ausmaß der positiven Wirkung von Sojaisoflavonen bei. Aus diesem Grund ist es wichtig die Equolproduktion in den einzelnen Studiendesigns zu berücksichtigen.

3.2 Aufnahmedosis/ Wirkungs-dosis von Sojaisoflavonen

3.2.1 Aufnahmedosis von Sojaisoflavonen

Die Höhe der Aufnahme von den in Soja enthaltenen gesundheitsfördernden Wirkstoffen, die einer Verbesserung der Gesundheit dienen sollen, ist derzeit noch Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Basierend auf der renalen Ausscheidung der Isoflavone gab es in den 80er Jahren eine Studie, welche zum Schluss kam, dass japanische Erwachsene täglich im Schnitt 50 bis 150 mg an Isoflavonen über die Nahrung zu sich nehmen [SETCHELL et al., 1984].

Untersuchungen, welche die durchschnittliche tägliche Isoflavonaufnahme anhand der Erfassung des Sojalebensmittelverzehr abschätzten, kamen zu dem Ergebnis, dass japanische Erwachsene im Durchschnitt 15 bis 45 mg an Isoflavon pro Tag zu sich nehmen [MESSINA et al., 2006; SETCHELL, 2001].

Schätzungen von Isoflavonaufnahmen bei chinesischen Erwachsenen ergaben ähnliche Werte [CHEN et al., 1999], wogegen in der Indonesischen Bevölkerung aufgrund des großen Verzehr von Tofu und Tempeh weitaus höhere Mengen konsumiert werden [PURBA et al., 1999].

Grundsätzlich ist die Aufnahme von Isoflavonen in der asiatischen Bevölkerung um ein Vielfaches höher als in den westlichen Teilen der Welt, wo der Verzehr von Sojanahrungsmitteln ein unbedeutender in der täglichen Ernährung ist. Mit einer traditionellen amerikanischen oder europäischen Ernährung werden durchschnittlich nicht mehr als 5 mg Isoflavon pro Tag aufgenommen [MULLIGAN et al., 2007; MACKEY und EDEN, 1998].

3.2.2 Wirkungs-dosis von Sojaisoflavonen

Die Festlegung der optimalen Dosierung von Soja und seinen Inhaltsstoffen für ein gezieltes bzw. präventives Entgegenwirken von Krankheiten gestaltet sich derzeit noch schwierig, da die vorliegenden Studien zum klinischen Einsatz von Sojasupplementen schwer vergleichbar sind. Die in den Studien verabreichten Dosierungen werden als g Sojaprotein, mg Glykon oder Aglykon angegeben. Allerdings führen nur die aglykonischen Formen zu den gewünschten gesundheitsfördernden Wirkungen.

Bei der Schätzung der Aufnahmedosis werden in vielen Studien nur Befragungen über die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer ohne weitere biochemische Untersuchungen durchgeführt.

Weiters besteht durch Unterschiede in der Darmflora eine individuell stark variierende Bioverfügbarkeit von Isoflavonen.

Auch bei der Aufnahme von Sojalebensmitteln ist ein Vergleich nur schwer möglich, da sich die Isoflavonkonzentration in den verschiedenen Sojabohnen- und Sojaproteinprodukten je nach Art der Verarbeitung erheblich unterscheidet.

3.3 Toxikologische Wirkung

3.3.1 Toxikologische Wirkung hochdosierter Isoflavongaben

Wissenschaftliche Studien über die gesundheitlichen Auswirkungen von hochdosierten Isoflavongaben sind sehr limitiert und widersprüchlich, jedoch geht man davon aus, dass eine langfristige Verwendung von Isoflavondosen in einer Größenordnung von 50 mg pro Tag als unbedenklich anzusehen ist, da diese Dosis in der üblichen asiatischen Ernährung (Aufnahmedosen bei Japanern und Chinesen liegen bei 15 bzw. 66 mg Aglykone pro Tag) zu keinen nachteiligen gesundheitlichen Effekten führt [ADLERCREUTZ, 1998].

3.3.2 Sojabasierte Säuglingsnahrung

In den USA nehmen jährlich über eine Million Säuglinge hohe Dosen an sojabasierter Säuglingsnahrung zu sich. Eine Studie von SETCHELL et al. [1997] beschrieb, dass die tägliche Aufnahme von Phytoöstrogenen durch Säuglingsnahrung 6 bis 11-fach höher ist als die Dosis, die bei Erwachsenen hormonelle Effekte hervorruft. Weiters lag die Isoflavonplasmakonzentration bei Säuglingen, die mit sojabasierten Formulas ernährt wurden, um ein 13.000 bis 22.000-faches höher als die endogene Plasmaöstradiolkonzentration bei Säuglingen, die nicht mit Säuglingsnahrung auf Sojabasis gefüttert wurden.

Trotz der Aufnahme dieser hohen Phytoöstrogendosen durch sojabasierte Säuglingsnahrung gibt es kaum Studien, die von nachteiligen Effekten berichten. Negative Auswirkungen von Sojaformulas traten bisweilen nur bei Sojaallergie, von der ca. 3-4% der Säuglinge betroffen sind, auf [CANTANI und LUCENTI, 1997]. In einer retrospektiven Kohortenstudie, bei der 811 Personen im Alter zwischen 20 und 39 Jahren untersucht wurden, fand man keine statistisch signifikanten gesundrelevanten Unterschiede zwischen jenen, die im Säuglingsalter mit sojabasierten Formulas und denen, die mit Kuhmilch ernährt wurden [STROM et al., 2001].

3.4 Bioverfügbarkeit

Ein wesentliches Kriterium für die ernährungsphysiologischen bzw. gesundheitsfördernden Effekte von Soja und seinen Inhaltsstoffen ist seine Bioverfügbarkeit.

Die aufgenommene Isoflavonart spielt dabei eine entscheidende Rolle, da Genistein eine höhere Bioverfügbarkeit als Daidzein aufweist. Weiters wurde beobachtet, dass Isoflavone in ihrer aglykonischen Form deutlich besser für den Menschen verfügbar sind als in glykosidisch gebundener [SETCHELL et al., 2001].

Wesentlich für die Bioverfügbarkeit ist auch der Verarbeitungsprozess der Sojalebensmittel.

Im Fernen Osten werden Sojaprodukte hauptsächlich in fermentierter Form konsumiert. Die für die Fermentation verwendeten Bakterien sind in der Lage, den Zuckerrest der glykosidischen Isoflavone abzuspalten, wodurch die Inhaltsstoffe der Sojaprodukte für den Menschen besser verfügbar sind [KLUS und BARZ, 1995].

In einer Studie von HUTCHINS et al. [1995] wurde von 17 männlichen Probanden, die entweder für die Dauer von neun Tagen 112 g fermentierten Soja Tempeh oder 125 g unfermentierte Sojabohnen verabreicht bekamen, die Isoflavonausscheidung im Urin gemessen. Die Untersuchung zeigte, dass die urinäre Isoflavonausscheidung zwar bei beiden Gruppen dieselbe war, jedoch die aglykonischen Formen Daidzein und Genistein bei den Testpersonen, die Tempeh konsumierten, höher lagen ($9,7 \pm 0,6\%$ und $1,9 \pm 0,1\%$) als bei den Testpersonen, die unfermentierte Sojabohnen aßen ($5,7 \pm 0,6\%$ und $1,3 \pm 0,1\%$). Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass aglykonische Isoflavonformen in fermentierten Sojaprodukten eine bessere Bioverfügbarkeit aufweisen als glykosidisch gebundene Formen.

Im Gegensatz dazu belegen Tierstudien, dass das Ausmaß der Isoflavonabsorption für Aglykone und Glycoside gleich ist.

In einer Studie von KING et al. [1996] wurde Ratten entweder eine einmalige Dosis von Genistein (20 mg/kg Körpergewicht) oder die gleiche Dosis von glykosidisch gebundenen Isoflavonen in Form eines isoflavonreichen Sojaextrakts verabreicht. Die Plasmagenisteinkonzentration lag zwei Stunden nach Verabreichung bei $11,0 \pm 2,3 \mu\text{M}$ in der „Genistein-Gruppe“ und bei $4,9 \pm 0,2 \mu\text{M}$ in der „Sojaextrakt-Gruppe“ - acht Stunden nach Verabreichung war kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar. Obwohl die urinäre Exkretionsrate in der „Genistein-Gruppe“ während der ersten beiden Stunden nach Verabreichung mehr als das zehnfache höher lag als in der „Sojaextrakt-Gruppe“, war nach 48 Stunden kein Unterschied mehr erkennbar ($19,9 \pm 2,4\%$ und $17,5 \pm 1,1\%$).

Auch bei der Untersuchung des Genisteingehalts im Fäzes zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($21,9 \pm 2,8\%$ und $21,1 \pm 2,5\%$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Absorptionsausmaß bei Ratten für Genistein sowohl bei den aglykonischen, als auch bei den glykosidischen Formen identisch ist.

Entsprechende umfangreiche Humanstudien zu Absorptionsausmaß, Metabolismus und Kinetik einzelner Isoflavone sind allerdings noch ausständig. Weiters wird davon ausgegangen, dass die Bioverfügbarkeit von Phytosterinen auch von der Ernährungsform beeinflusst wird. ADLERCREUTZ et al. [1995] untersuchten dies anhand der urinären Exkretion von Isoflavonen und Lignan an verschiedenen Populationen (Finnische und amerikanische Frauen, Asiatische Immigrantinnen in Hawaii, Brustkrebspatientinnen, Japanische Frauen und Männer) und Personen mit unterschiedlichen Ernährungsstilen (Omnivoren, Lacto-Ovovegetarier, Vegetarier, Menschen mit makrobiotischer Ernährung, Menschen mit traditionell japanischer Ernährung). Es wurde festgestellt, dass sowohl die Menschen, die sich makrobiotisch und lacto-ovovegetarisch ernährten, als auch die männlichen Japaner die höchste Menge an Isoflavonen über den Urin ausschieden (3.412-8.770, 885-2.188, 1.820-3.630 nmol/ Tag) und dass finnische Brustkrebspatientinnen die niedrigste Isoflavonexkretion aufwiesen (67,5-324 nmol/ Tag). Menschen mit einer makrobiotischen Ernährung hatten die größte (15.228-35.363 nmol/ Tag), finnische Brustkrebspatientinnen die geringste (1.302-2.835 nmol/ Tag) Lignanausscheidung. Trotz der hohen urinären Isoflavonexkretion, weisen japanische Männer und Frauen eine äußerst niedrige Lignanausscheidung auf (840-1.792 nmol/ Tag).

Das Wissen über die Bioverfügbarkeit ist bei der Erstellung von Studiendesigns und bei der wissenschaftlichen Beurteilung von Studien unumgänglich. Da bei der Verabreichung von unterschiedlichen Isoflavonformen keine Verallgemeinerung der Bioverfügbarkeit getroffen werden kann, müssen auch die Ergebnisse diverser Studien sorgfältig interpretiert werden.

Vergleiche unterschiedlicher Studienresultate gestalten sich vor allem aufgrund der variierenden Verabreichungsformen und somit der Bioverfügbarkeit von Isoflavonen mitunter schwierig bzw. sind nur in eingeschränktem Ausmaß möglich.

3.5 Endokrine Effekte von Phytoöstrogenen –

SERM „Selektiver Estrogen Receptor Modulator“

Phytoöstrogene weisen eine ähnliche Struktur wie das weibliche Sexualhormon 17 β -Östradiol auf (Abbildung 7), deshalb werden sie auch als Phytohormone bezeichnet.

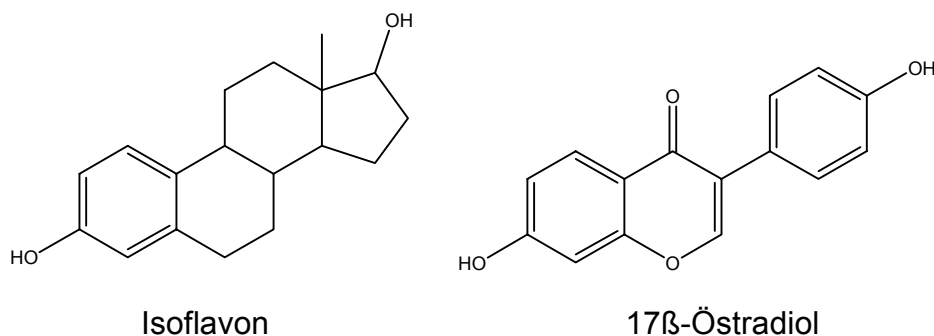


Abbildung 7: Strukturähnlichkeit zwischen Isoflavon und 17 β -Östradiol

Diese Strukturähnlichkeit ermöglicht ihnen eine Interaktion bzw. ein Andocken an die Östrogenrezeptoren, wodurch sie entweder als Östrogene oder Antiöstrogene wirken können.

Zwar sind Phytoöstrogene in ihrer Wirkungsstärke um ein Hundertstel bis Zehntausendstel schwächer als das humane Östrogen, jedoch können, bei entsprechender Ernährung, Plasmaspiegel von 50 bis 800 ng/ ml erreicht werden, die damit um den Faktor 1000 bis 10.000 über dem Östradiol-plasmaspiegel liegen.

Basierend auf den Wirkmechanismen von Phytoöstrogenen bzw. SERMs werden im menschlichen Organismus zahlreiche physiologische Effekte, wie die Anti-Krebs Wirkung bei hormonabhängigen Krebsarten, eine cholesterinsenkende, knochenerhaltende oder kardioprotektive Wirkung postuliert [USUI, 2006; BROUNS, 2002; CASSIDY und FAUGHNAN; 2000].

Seit einiger Zeit wird der Begriff Phytoöstrogen jedoch als fälschlich bezeichnet. Wissenschaftler fanden heraus, dass Phytoöstrogene hormonmodulierende Eigenschaften besitzen, indem sie zu den β -Östrogenrezeptoren eine weitaus höhere Bindungsaffinität aufweisen als zu den α -Rezeptoren, an welche auch das endogene Östrogen bindet. Im Vergleich zum endogen gebildeten 17β -Östradiol (E2) liegt die Bindungsfähigkeit von Genistein für den α -Östrogenrezeptor nur bei 4%, wogegen die für den β -Östrogenrezeptor bei 87% liegt. Daidzein, Formononetin und Biochanin A weisen im Vergleich zum 17β -Östradiol sogar nur eine Bindungsaffinität von unter 1% auf [KUIPER et al., 1998].

Aufgrund dieser Tatsache, dass Phytoöstrogene, je nach aufgenommener Isoflavonmenge, Verteilung der Östrogenrezeptoren in den entsprechenden Geweben und vorhandener Konzentration an endogenen Östrogenen, somit sowohl eine östrogene als auch eine antiöstrogene bzw. hormonmodulierende Wirkung aufweisen, werden sie neuerdings auch als „Selektive-Estrogen-Rezeptor-Modulatoren“, kurz SERM, deklariert.

α -Rezeptoren befinden sich vermehrt in den Zellen von Brustdrüsen, Nieren, Uterus, Ovarien und Leber. β -Rezeptoren hingegen v.a. in den Knochen, Gehirn, Blutgefäßen, Lunge und Urogenitaltrakt. Hierdurch erklärt sich die gewebespezifische Wirkung der Phytoöstrogene (Abbildung 8).

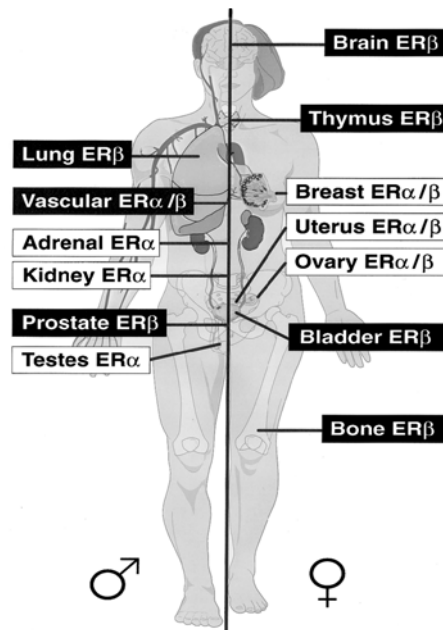


Abbildung 8: Lokalisation der Östrogenrezeptoren [SETCHELL und CASSIDY, 1999]

Die ligandeninduzierten Konformationsänderungen am Rezeptor, welche gewebespezifisch die Genexpression und die physiologische Antwort modulieren können, sind ausschlaggebend für die entsprechenden Eigenschaften der Phytoöstrogene im jeweiligen Gewebe [WOLTERS und HAHN, 2004; KUIPER, 1997].

4 KRANKHEITSPRÄVENTIVES POTENTIAL DER SOJABOHNE

In Asien wurde die Sojabohne ursprünglich aufgrund ihres hohen Proteingehaltes angebaut. Der Grund hierfür lag in der Wirtschaftlichkeit, da die landwirtschaftliche Nutzung der Sojapflanze ertragreicher war als die Tierhaltung. Die Sojabohne wird im fernöstlichen Raum bereits seit tausenden von Jahren kultiviert und nicht nur wegen ihrer Nährstoffe, sondern auch aufgrund ihrer gesundheitsfördernden Wirkung geschätzt.

Erst Ende des vergangenen Jahrhunderts ließen zahlreiche epidemiologische Studien erkennen, dass Asiaten gesünder sind und im Durchschnitt auch eine höhere Lebenserwartung aufweisen als Menschen, die im westlichen Raum der Erde leben. Wissenschaftler brachten die geringe Morbidität und Mortalität der asiatischen Bevölkerung mit der vorherrschenden sojabasierten Ernährung in jenen Ländern in Zusammenhang.

Studienergebnisse aus dahingehenden Untersuchungen sind bislang allerdings weitgehend widersprüchlich, weshalb die meisten Gesundheitsvorteile der Sojabohne und ihrer Inhaltsstoffe stets kritisch hinterfragt werden sollten.

Das diskutierte krankheitspräventive Potential ist weit gestreut. Es reicht von einer Anti-Krebs-Wirkung über die Linderung von menopausalen Beschwerden und daraus resultierenden Folgeerkrankungen im Klimakterium bis hin zur Adipositasprävention, einer cholesterinsenkenden Wirkung und dem positiven Einfluss auf die „Herzgesundheit“.

1999 wurde die Beziehung zwischen dem Verzehr von Sojaprotein und dem kardiovaskulären Schutz durch den günstigen Einfluss auf das Lipidprofil von der amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) mit der Erstellung eines Health Claims bestätigt. Die hypocholesterinämische Wirkung ist somit der am besten nachgewiesene gesundheitsrelevante Vorteil des Sojaverzehrs.

Ein weiterer interessanter Aspekt in Bezug auf die positive Wirkung der Sojabohne auf die menschliche Gesundheit stellt der Einfluss von Sojaphytoöstrogenen auf menopausale Beschwerden (Besserung von Hitze-

wallungen und leichten bis mittelschweren vegetativen Symptomen) und andere extragenitale Organe wie Haut und Knochen dar.

Die niedrige Inzidenz von Brustkrebs und anderen hormonabhängigen Krebsarten in Asien wirft den Verdacht auf, dass auch hier die Sojabohne mit ihren Inhaltsstoffen einen Beitrag zur Krankheitsprävention leistet.

Darüber hinaus widmet sich die Industrie immer häufiger dem Thema „Soja und Gesundheitsvorsorge“. Mit einer größer werdenden Produktpalette am Soja-lebensmittelsektor und einem stetig steigenden Angebot an Supplementen auf Isoflavonbasis wird nicht nur die Allgemeinbevölkerung mit Sojaprodukten konfrontiert, sondern auch bestimmte Zielgruppen, zu denen vor allem Frauen in der Prä- und Postmenopause zählen, gezielt angesprochen.

Inwieweit die Zufuhr von Sojapräparaten und -lebensmitteln tatsächlich eine positive Wirkung auf den Menschen ausübt, ist bislang noch nicht vollständig geklärt, da die Evidenzlage derzeit noch zu gering ist und eine Vereinheitlichung von fundierten Messgrößen aussteht.

4.1 Brustkrebs

Brustkrebs ist mit einem Anteil von 23% weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen [PARKIN et al., 2005]. In Österreich erkrankt jede achte bis neunte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs - die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei rund 4.800 pro Jahr (STATISTIK AUSTRIA, 2005b).

In den asiatischen Ländern ist die Brustkrebsrate vergleichsweise niedrig, was wahrscheinlich auf umweltbedingte Expositionsfaktoren, Reproduktivität und Lebensstilfaktoren zurückzuführen ist.

Genetische Unterschiede zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppierungen werden in Bezug auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko in zahlreichen Studien kontrovers diskutiert.

Migrationsstudien von asiatischen Immigrantinnen deuten jedoch darauf hin, dass der Erbfaktor wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle spielt, da die zweite und dritte Generation der Auswanderinnen bereits dasselbe Brustkrebsrisiko aufweist, wie bei Frauen ohne Migrationshintergrund.

V.a. die hohe Aufnahme von Phytoöstrogenen durch eine sojareiche Ernährung, wie sie im asiatischen Raum üblich ist, wird als entscheidender Faktor in der Brustkrebsprävention diskutiert.

Phytoöstrogene verhalten sich als natürliche Gegenspieler zum endogen gebildeten 17 β -Östradiol, indem sie die Östrogenrezeptoren für dieses Hormon blockieren und dadurch dessen Wirkungsweise einschränken. Neben ihrer antiöstrogenen Wirkung werden ihnen auch zahlreiche weitere Eigenschaften nachgesagt, wie zum Beispiel antioxidative Effekte und die Inhibition von Zellproliferation fördernden Enzymen.

In weiterer Folge kommt es zu einer höheren Phytoöstrogenausscheidung, längeren Menstruationszyklen und niedrigeren Östrogenplasmaspiegeln, was in zahlreichen epidemiologischen Studien als Ursache für ein geringeres Erkrankungsrisiko angesehen wird.

Dennoch ist die Evidenzlage bis heute noch widersprüchlich und nicht eindeutig geklärt. Trotz intensiver Untersuchungen wirft das Eingreifen von Phytoöstrogenen in die Tumorgenese des Mammakarzinoms noch einige ungeklärte Fragen auf, die in Langzeituntersuchungen noch geklärt werden müssen.

Darüber hinaus zeigten viele Studien, dass eine Supplementierung mit Phytoöstrogenen im hohen Alter meist nicht ausreicht, sondern eine Prävention zur Verringerung des Brustkrebsrisikos schon in jungen Jahren beginnen muss.

4.1.1 Komplementäre und Alternative Medizin bei Krebserkrankungen

Die komplementäre und alternative Medizin (CAM) wurde bis weit in das 20. Jahrhundert hinein als Bestandteil der Volksmedizin gesehen und diente als Basis der konventionellen wissenschaftlichen Medizin.

Der Begriff komplementäre Medizin ist in der etablierten Medizin („Schulmedizin“) noch relativ jung. Während die Schulmedizin alternative Heilverfahren als Ergänzung zur medizinischen Standardtherapie ansieht, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, die Nebenwirkungen der

klinischen Therapie zu verringern und die Rehabilitation zu erleichtern, lehnt die Alternativmedizin die konventionelle Medizin oft generell ab oder bezeichnet diese sogar als „Gefährdung“.

Die WORLD HEALTH ORGANIZATION [2000] definiert die Begriffe traditionelle, komplementäre und alternative Medizin wie folgt:

„Traditional medicine has a long history. It is the sum total of the knowledge, skills and practices based on the theories, beliefs and experiences indigenous to different cultures, whether explicable or not, used in the maintenance of health, as well as in the prevention, diagnosis, improvement or treatment of physical and mental illnesses. The terms complementary/ alternative/ non-conventional medicine are used interchangeably with traditional medicine in some countries.“

In den letzten 20 Jahren kam es in der Medizin und in den Naturwissenschaften zu massiven Fortschritten, wodurch die Behandlung von diversen Erkrankungen enorm verbessert werden konnte. Alternative Heilverfahren gerieten dadurch größtenteils in Vergessenheit und wurden nur noch selten in der medizinischen Praxis angewandt.

Durch die großen Erfolge in der humanen Medizin bei der Behandlung von Krankheiten erhöht sich die Lebenserwartung der Bevölkerung, weshalb die konventionelle Medizin ihren Behandlungsansatz seit einigen Jahren vermehrt in Richtung Prävention auslegt.

Nicht nur Gesundheitskampagnen und die Berichterstattung in Medien widmen sich dem Thema „Public Health und Gesundheitsprävention“, auch in der „Schulmedizin“ werden Alternativbehandlungen oftmals als Begleittherapie oder als Präventionsansatz herangezogen.

Ärzte sind aufgrund der Ablegung des Hippokratischen Eids verpflichtet, mit wissenschaftlich fundiertem medizinischem Wissen ihre Patienten bestmöglich zu behandeln. Deshalb ist es in der medizinischen Praxis oft schwierig, alternative Heilverfahren (deren Evidenzlage oft noch nicht ausreichend ist, um

in der Schulmedizin Fuß zu fassen) komplementär zur Standardtherapie anzubieten.

Dennoch werden besonders bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Krankheiten wie z.B. Krebs oftmals alternative Begleittherapien von den Patienten gewünscht.

Die Beliebtheit von nicht konventionellen Heilverfahren ist weltweit sehr unterschiedlich.

Eine Studie über die Verwendung von komplementärer und alternativer Medizin (CAM) bei 956 Krebspatienten in 14 europäischen Ländern zeigte, dass mehr als ein Drittel der Befragten (35,9%) bereits eine Art der CAM innerhalb ihrer Therapien heranzogen. Die häufigste Verwendung von CAM, bei der überwiegend Kräuter als Heilmittel verwendet wurden, zeigte sich bei Pankreas-, Leber-, Knochen- und Gehirnkrebspatienten, gefolgt von Patienten mit Brust-, Magenkrebs und Krebs im Genitalbereich. In den meisten Fällen lieferte nicht der behandelnde Arzt (18,6%) sondern Freunde (56,5%) Informationen über komplementäre Therapiemodelle [MOLASSIOTIS et al., 2005].

Weitere epidemiologische Studien zeigten, dass die Verwendung von 15 verschiedenen CAM-Therapien durch die amerikanische Bevölkerung zwar annähernd gleich geblieben ist (durchschnittlich 36,5% vs. 35,0%, ca. jeweils 72 Millionen U.S. amerikanische Anwender), sich jedoch die großemäßige Verteilung der einzelnen Heilverfahren geändert hat. So stieg die Anwendung von pflanzlichen Arzneien von 12,1% auf 18,6% an, was mit durchschnittlich 38 Millionen amerikanischen Anwendern gleichzusetzen ist [TINDLE et al., 2005; EISENBERG et al., 1998].

In Japan, wo hormonabhängige Krebsarten verglichen mit der westlichen Welt seltener vorkommen, ist auch das Interesse an komplementären und alternativen Therapien bei Krebspatienten beträchtlich. Eine nationale Studie über die Beliebtheit von CAM bei Krebspatienten ergab, dass von 3.461 Befragten 1.382 (44,6%) CAM-Therapien in Anspruch nehmen und ebenso 92 (25,5%) von 361 Patienten mit benignen Tumoren CAM verwenden.

Pilze, Kräuter und Haiknorpeln galten dabei als die meist verwendeten (96,2%) CAM-Therapien [HYODO et al., 2005].

Die persönlichen Gründe, die für den meist komplementären Einsatz von CAM-Therapien, genannt werden, sind innerhalb der einzelnen Studien sehr ähnlich. Neben der Hoffnung auf therapeutischen Erfolg [BALNEAVES et al., 1999], werden die Verbesserung der Lebensqualität und des Wohlbefindens [ROBERTS et al., 2005], die Steigerung der Selbstheilungskräfte [MOLASSIOTIS et al., 2005] und eine Erleichterung in der Schmerzbewältigung [HARRIS et al., 2003] gesehen.

Jedoch werden in der Studie von ERNST [2005] auch „Push factors“, negative Faktoren, die den Patienten von der konventionellen Medizin abkommen lassen, genannt, wie die Unzufriedenheit mit den Behandlungsformen der „Schulmedizin“ oder das fehlende Verständnis des behandelnden Arztes gegenüber CAM-Therapien.

4.1.2 Komplementäre und Alternative Therapien bei Brustkrebs

Die Verwendung von CAM bei Brustkrebs ist weit verbreitet. Dies ist nicht überraschend, da CAM-Therapien hauptsächlich von Frauen in Anspruch genommen werden und Brustkrebs die höchsten Überlebensraten zugeschrieben werden.

Die Verwendung von CAM bei Brustkrebs reicht von 20 bis 83% [GRAY et al., 2003; RICHARDSON et al., 2000], wobei die Zahlen innerhalb der einzelnen Studien, aufgrund von verschiedenen Definitionen bzw. Auffassungsweisen von CAM, unterschiedlichen Durchführungsorten und Größen von Studienpopulationen, stark variieren. Eine englische Studie fand heraus, dass durchschnittlich 22,4% der Brustkrebskranken einen auf komplementäre und alternative Heilmethoden spezialisierten Arzt konsultierten [REES et al., 2000] und sich ca. 20% der kanadischen Brustkrebspatienten zumindest einmal einer CAM-Behandlung unterzogen haben [GRAY et al., 2003]. Stattdessen zeigten amerikanische Befragungen von Brustkrebspatienten eine Inanspruchnahme

von über 60% [HENDERSON und DONATELLE, 2004; ASHIKAGA et al., 2002].

Innerhalb der U.S. „Nurses Health Study“ wurde in den Jahren 1998 bis 2003 ebenfalls die Verwendung von CAM-Therapien bei 2.022 Brustkrebspatienten untersucht, welche durchschnittlich 3,2 Jahre zuvor die Krebsdiagnose erhalten hatten. 62% der Befragten nahmen zumindest eine Art von CAM innerhalb der vergangenen zwei Jahre in Anspruch. Es zeigte sich, dass junge Frauen mit einem höheren Bildungsstandard CAM bevorzugten und Entspannungstherapien (32%), Massagen (23%), Vitaminpräparate (20%) und Kräuter (19%) zu den beliebtesten Therapien zählten. Auch die Motive für die Verwendung von CAM waren mit der Steigerung des Wohlbefindens (71%) und der Bekämpfung der Krebserkrankung und ihrer Symptome (27%) ähnlich der anderen Studien. Allerdings nannten 32% der Befragten auch die Bekämpfung von Krankheiten, die nicht mit Brustkrebs in Zusammenhang stehen, als relevanten Grund bei ihrer Entscheidung zur Verwendung von CAM [BUETTNER et al., 2006].

MOLASSIOTIS et al. [2005] führten eine Studie über die Verwendung von CAM bei Brustkrebspatienten in 11 europäischen Ländern durch. 44,7% der Befragten unterzogen sich seit ihrer Krebsdiagnose zusätzlichen CAM-Therapien. Zu den beliebtesten Behandlungsmethoden zählten die Einnahme von Pflanzenextrakten (46,4%), spirituelle Therapien (21,4%), Entspannungstherapien (20,5%), medizinische Tees (19,7%), Homöopathie (18,9%) und Vitamin- und Mineralstoffsupplemente (15%). Lediglich 6,5% der Frauen berichteten über keinen Nutzen von CAM.

4.1.3 Brustkrebsrisiko im fernöstlichen und westlichen Raum – Ein internationaler Vergleich

4.1.3.1 Brustkrebs weltweit

Mit einer Inzidenzrate von 23% zählt Brustkrebs zu der am häufigsten vorkommenden Krebsart bei Frauen. Laut der „International Agency on

Research in Cancer“ erkrankten im Jahr 2002 1.151.298 Frauen an Brustkrebs [PARKIN et al., 2005].

In einem Datenblatt der WHO wird angegeben, dass bereits über eine halbe Million Frauen weltweit jährlich an den Folgen von Brustkrebs sterben. Dies bedeutet, dass ca. 50% aller an Brustkrebs erkrankten Frauen auch an dieser Erkrankung sterben [WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009].

Seit den 90er Jahren stieg die Inzidenzrate von Brustkrebs jährlich um ca. 0,5% an (Abbildung 9). Erhöht sie sich auch künftig in diesem Ausmaß, könnte es im Jahr 2010 zum Auftreten von 1,4 Millionen Neuerkrankungen kommen [PARKIN et al., 2005].

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 62 Jahren liegt Brustkrebs sieben Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt, dennoch treten 40% der Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr auf.

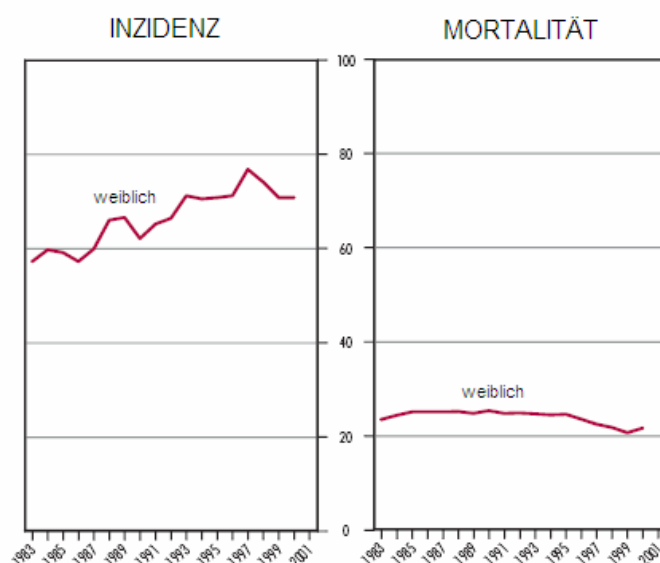


Abbildung 9: Bösartige Neubildungen der Brust im Zeitverlauf der WHO-Weltbevölkerung 2001 (altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen) [STATISTIK AUSTRIA, 2004a]

Mit 73% in den westlichen Ländern und mit 57% in den Entwicklungsländern sind die Überlebensraten bei Brustkrebs generell als sehr gut einzustufen. Dieser Erfolg ist v.a. auf die Durchführung von Screeningprogrammen zurückzuführen, die eine Früherkennung der Brustkrebserkrankung ermöglichen.

Die deutlich geringere Überlebensrate in Entwicklungsländern ist auf die Schwierigkeiten in der Erfassung der Inzidenz- und Mortalitätsraten zurückzuführen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die geschätzten Mortalitätsraten im afrikanischen und pazifischen Raum nicht schlechter sind als in Europa [PARKIN et al., 2005].

4.1.3.2 Brustkrebs in Europa

Seit dem Zweiten Weltkrieg nimmt die Zahl der Brustkrebsneuerkrankungen in Europa stetig zu. Brustkrebs ist die am häufigsten vorkommende Krebsart bei Frauen in der Europäischen Union (EU).

In der EU erkrankten laut der „International Agency for Research on Cancer“, welche von der WHO gegründet wurde, im Jahr 2000 216.000 Frauen an Brustkrebs und 79.000 starben an dessen Folgen.

32.000 Frauen hätten die Brustkrebserkrankung überleben können, wenn die Früherkennungsmaßnahmen flächendeckend in der Qualität der EU-Standards durchgeführt werden würden. In der EU ist Brustkrebs die häufigste Todesursache bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren.

Die Brustkrebsinzidenzraten sind in allen Industriestaaten mit Ausnahme von Japan weltweit sehr hoch, doch gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Staaten. In der EU weisen die höchsten Inzidenzraten die Regionen in West- und Nordeuropa auf, während jene in Süd- und Osteuropa vergleichsweise niedrig sind. In Westeuropa liegt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um 60% höher als in Osteuropa [PERRY et al., 2006; EUROPÄISCHES PARLAMENT, 2003].

4.1.3.3 Brustkrebs in Österreich

In Österreich erkranken jährlich etwa 35.000 Menschen an bösartigen Tumoren, wobei Brustkrebs mit einem Anteil von 28% die am häufigsten vorkommende Krebsart bei Frauen darstellt (Abbildung 10) [STATISTIK AUSTRIA, 2005a].

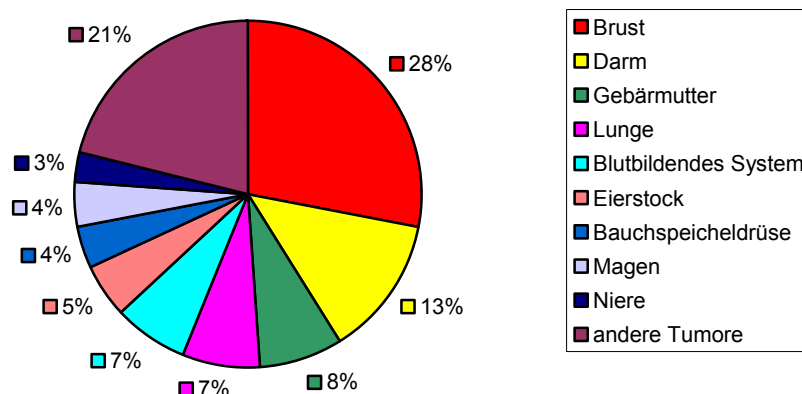


Abbildung 10: Die häufigsten Tumorlokalisationen bei Frauen in Österreich (2005)
[modifiziert nach STATISTIK AUSTRIA, 2005a]

In der Altersgruppe der 45 bis 55-jährigen ist die Brustkrebssterberate mit 35 Sterbefällen bei 160 Erkrankten relativ gering. In der Altersgruppe der 75 bis 85-jährigen verstirbt rund die Hälfte der Brustkrebspatienten (Abbildung 11 und 12) [STATISTIK AUSTRIA, 2004a; STATISTIK AUSTRIA, 2004b].

Durch die Durchführung von Screenings (Mammographie) bei Frauen ab dem Alter von 35 Jahren sank zwar nicht das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, jedoch ist es möglich, die Krankheit schon im Frühstadium zu erkennen und rechtzeitig mit einer medizinischen Behandlung zu beginnen.

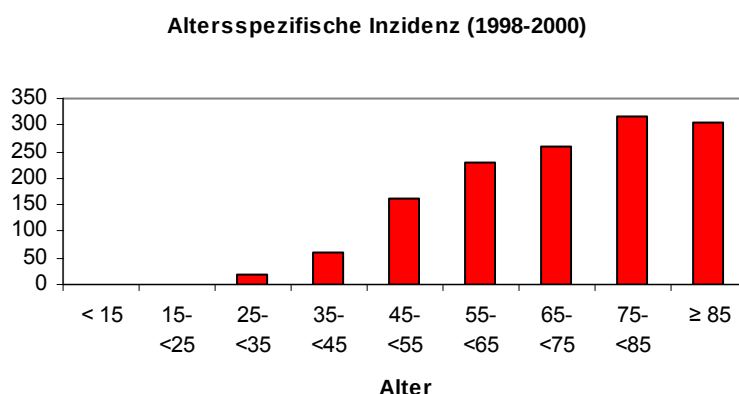


Abbildung 11: Altersspezifische Inzidenz bei österreichischen Brustkrebspatienten [modifiziert nach STATISTIK AUSTRIA, 2004b]

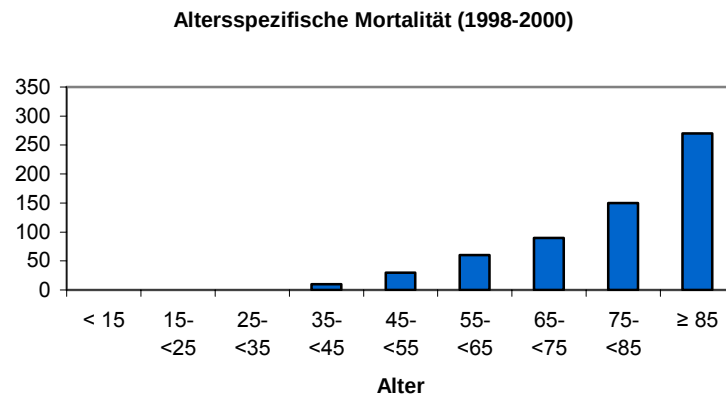


Abbildung 12: Altersspezifische Mortalität bei österreichischen Brustkrebspatienten [modifiziert nach STATISTIK AUSTRIA, 2004b]

4.1.3.4 Brustkrebs im asiatischen Raum

In Asien liegt die Brustkrebsmortalitätsrate unter 10,3 pro 100.000 Einwohner und reiht sich damit an die letzte Stelle weltweit (Abbildung 13) [PARKIN et al., 2005].

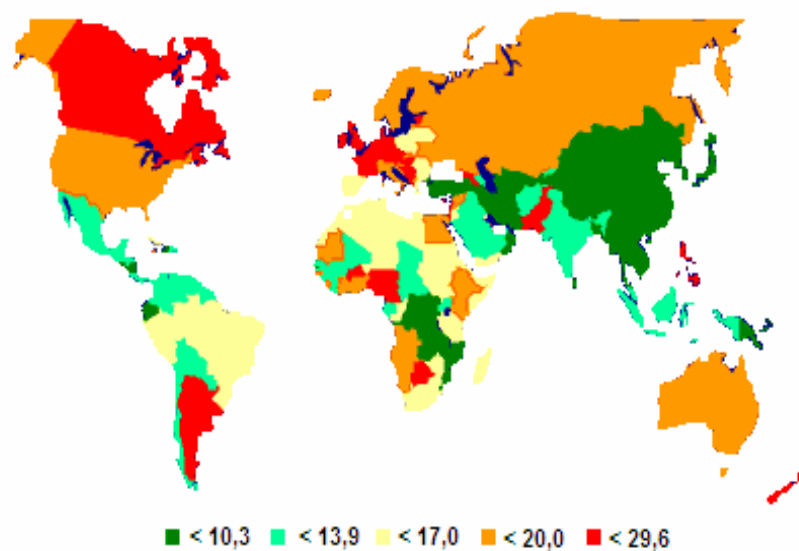


Abbildung 13: Altersstandardisierte Brustkrebsmortalitätsrate weltweit [PARKIN et al., 2002]

Die geographischen Unterschiede hinsichtlich der Brustkrebsinzidenz sind weltweit stark gestreut. Länder im asiatischen Raum weisen neben Afrika, Zentral- und Südamerika die niedrigste Inzidenz (ca. 30-50 pro 100.000 Einwohner) (Abbildung 14) auf. Diese ist v.a. in Asien verglichen mit Inzidenzraten aus den USA (ca. 100 pro 100.000 Einwohner) um mehr als die Hälfte geringer [PARKIN et al., 2005].

In den letzten Jahren konnte allerdings auch in Asien ein Anstieg der Inzidenzrate (bedingt durch die „Verwestlichung“ der Lebensweise) verzeichnet werden.

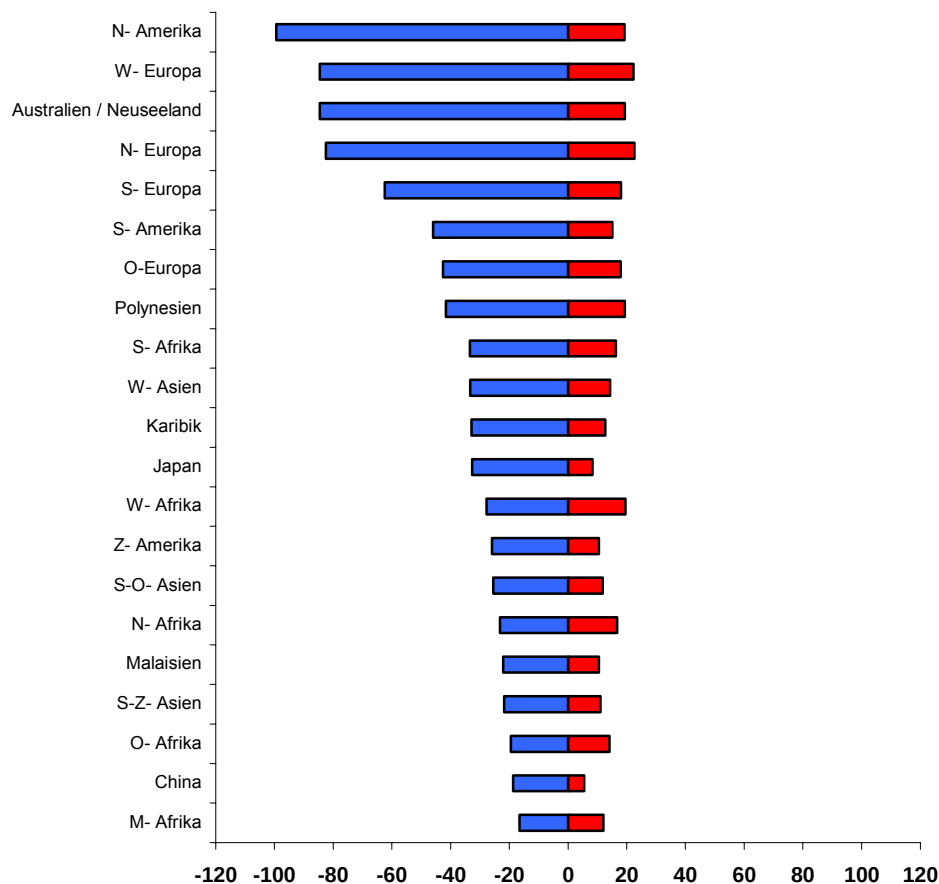


Abbildung 14: Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate für Brustkrebs
[PARKIN et al., 2005]

Eine Studie von KOTANODA und DONGMEI [2007] widmete sich in den Jahren 1973 bis 1997 der zeitlichen Verschiebung der altersstandardisierten Brustkrebsinzidenzrate von 18 bekannten Krebsregistern und ethnischen Gruppierungen in Ost-Asien, Europa und den USA. In drei Regionen in Japan (Miyagi, Nagasaki und Osaka) und in zwei Regionen in China (Shanghai und Hong Kong) wurde im erfassten Zeitraum eine beträchtliche Steigerung der Brustkrebsinzidenz gemessen.

Die „Global Cancer Statistic“ zeigte, dass die Brustkrebsinzidenz in den Jahren 1985 bis 2005 in Asien von 148 auf 173 pro 100.000 Einwohner angestiegen ist und bestätigt damit diesen Trend (Abbildung 15) [PARKIN et al., 2005].

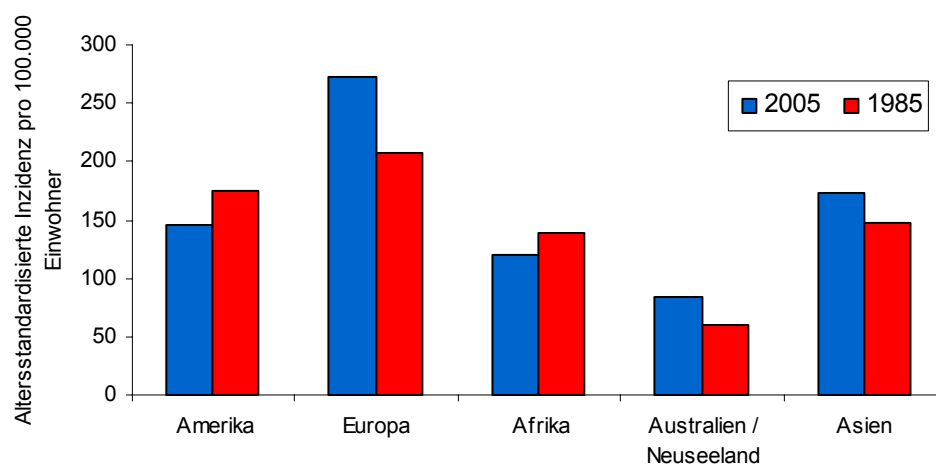


Abbildung 15: Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz zwischen 1985 und 2005 in Amerika, Europa, Afrika, Australien/ Neuseeland und Asien [PARKIN et al, 2005]

4.1.3.5 Migrationsstudien

In letzter Zeit beschäftigten sich viele Studien mit dem Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Migration, da Risikofaktoren wie Familiengeschichte, Alter und das Auftreten der ersten Regelblutung mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die ethnische Herkunft mit beeinflusst werden. Es wurde beobachtet, dass sich das Brustkrebsrisiko besonders bei asiatischen Frauen nach der Auswanderung in ein Land mit höherem Brustkrebsrisiko entscheidend erhöht.

Die zweite und dritte Generation der Nachkommenschaft von asiatischen Immigranten weisen ein gleich hohes Brustkrebsrisiko auf wie bei einheimischen Frauen. Dies deutet darauf hin, dass auch Umweltbedingungen und Lebensstilfaktoren bei der Entstehung von Brustkrebs eine entscheidende Rolle spielen [PARKIN et al., 2005; PROBST-HENSCH et al., 2000].

In einer Studie von DEAPEN et al. [2002] wurde in Los Angeles die Brustkrebsinzidenz von Amerikanerinnen mit asiatischen Wurzeln untersucht.

Es wurde herausgefunden, dass die Brustkrebsinzidenz bei asiatischen Amerikanerinnen eine große Heterogenität aufweist, jedoch bei den meisten Gruppierungen stark im Zunehmen ist. Besonders bei immigrierten Japanerinnen stieg die Inzidenz seit 1988 enorm an. Die Brustkrebsinzidenzrate von japanischen Immigrantinnen ist in Amerika unter allen asiatischen Frauen weltweit die höchste und ist im Begriffe, sich an die Inzidenzraten von kaukasischen Frauen anzupassen. Bei philippinischen Amerikanerinnen zeigte sich, dass sich das historische Bild von einer höheren Inzidenzrate gegenüber anderen asiatischen Amerikanerinnen geändert hat. Sie weisen heute eine niedrigere Inzidenz auf als japanische Amerikanerinnen, obwohl ihr Risiko an Brustkrebs zu erkranken noch immer sehr hoch ist. Japanische und Philippinische Immigrantinnen weisen ein doppelt so hohes Inzidenzrisiko auf wie chinesische oder koreanische Immigrantinnen (Abbildung 16).

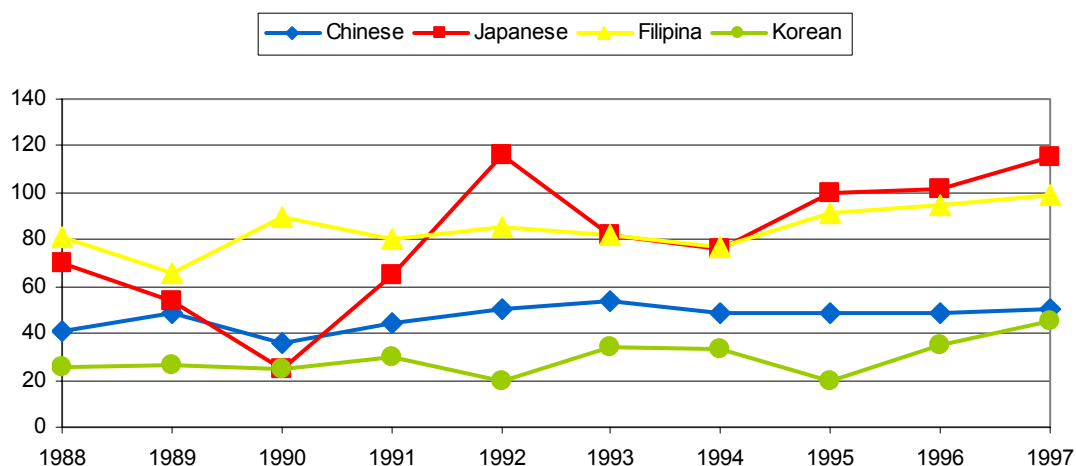


Abbildung 16: Brustkrebsinzidenzraten von in den USA lebenden asiatischen Immigrantinnen [DAEPEN et al., 2002]

Nationaler Ursprung und damit verbundene traditionelle Ernährungsgewohnheiten haben demnach einen gleich bedeutenden Einfluss auf das Brustkrebsrisiko als die allseits bekannten Faktoren wie Alter, das Auftreten der ersten Regelblutung, die Menopause und das Alter der Mutter bei der Geburt des ersten Kindes.

4.1.4 Wirkmechanismus von Soja und seinen Inhaltsstoffen auf die Tumorgenese von Brustkrebs

Hormone spielen in der Brustkrebsprogression eine wichtige Rolle, da sie durch rezeptorvermittelte Prozesse das Zellwachstum und die Zellproliferation von benignen und malignen Tumoren beeinflussen. Östrogene können beispielsweise durch die Bindung an entsprechende Rezeptoren, Onkogene aktivieren, was eine gesteigerte Proliferation von Brustkrebszellen zur Folge hat [YAGER und DAVIDSON, 2006].

4.1.4.1 Östrogenbiosynthese

Die Biosynthese von Östrogenen übt, speziell bei postmenopausalen Frauen, einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese und Entstehung von hormonell bedingten Brustkarzinomen aus. Obwohl es bei postmenopausalen Frauen zu einer Senkung der Ovarienhormone kommt und somit zu einer Verringerung der Östrogenproduktion, steigt die Inzidenzrate von Brustkrebs v.a. in diesen Lebensjahren erheblich an. Der Grund hierfür liegt in den extragonadalen Organen, z.B. Brust, Gehirn, Haut und Knochen, die wirksame Androgene und Östrogene aus relativ inaktiven Steroidvorläufern produzieren können [SIMPSON et al., 2005].

Im postmenopausalen Brustgewebe sind die Enzyme Cytochrom P450-Aromatase und 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD) für die lokale Produktion von Östrogenen verantwortlich.

Eine Überexpression oder Erhöhung dieser Enzyme wird mit einem Anstieg des Brustkrebsrisikos assoziiert [YUE et al., 2001].

Das Enzym Cytochrom P450-Aromatase katalysiert die Umwandlung von Androstenedion und Testosteron zu Östron, während das Enzym Steroidsulfatase die Hydrolysierung von Östronsulfat zu Östron katalysiert. Die relativ inaktiven 17β -Ketosteroide, wie Östron und Androstenedion, werden durch die 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase Tpy 1 (17β -HSD1) in die aktiven 17β -Hydroxylsteroidoide, wie Östradiol und Testosteron umgewandelt. Das Östrogen bindet sich daraufhin an die Östrogenrezeptoren in den Brustkrebszellen, was eine gesteigerte Proliferation der Zellen zur Folge hat (Abbildung 17) [GUNNARSSON et al., 2003].

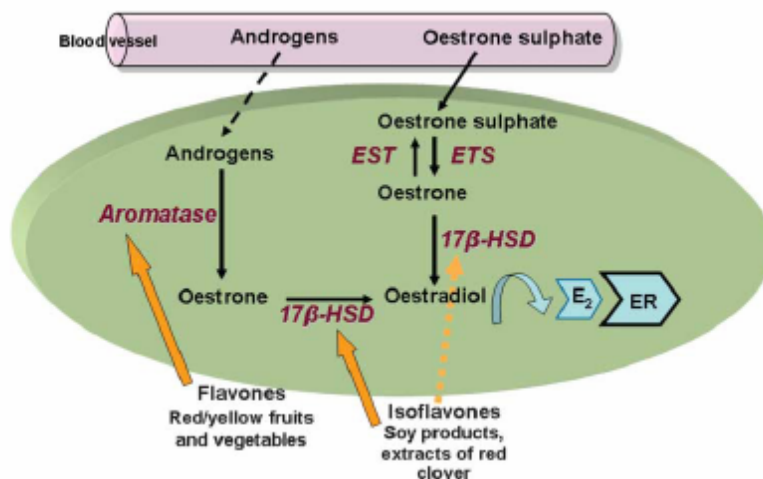


Abbildung 17: Umwandlung der Steroidvorläufer in Östrogen im menschlichen Brustkrebsgewebe (EST= Steroidsulfatase; ETS= Steroidtransferase; 17β -HSD= 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase; ER= Östrogenrezeptor; E_2 = Östradiol) [RICE und WHITEHEAD, 2006]

Der natürliche Gegenspieler zu 17β -HSD1 ist 17β -HSD2, welches die Umwandlung von Östradiol zu Östron katalysiert und somit zur Inaktivierung der Östrogene beiträgt. Die Steroidsulfatase führt außerdem eine Reduktion des Dehydroepiandrostenedionsulfats durch.

Das entstandene Dehydroepiandrostenedion wird anschließend einer weiteren Reduktion unterworfen, wobei Andiol entsteht, welches ebenfalls Östrogenrezeptoraffinität aufweist und das Wachstum von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszellen *in vitro* stimuliert (Abbildung 18) [KIRK et al., 2006].

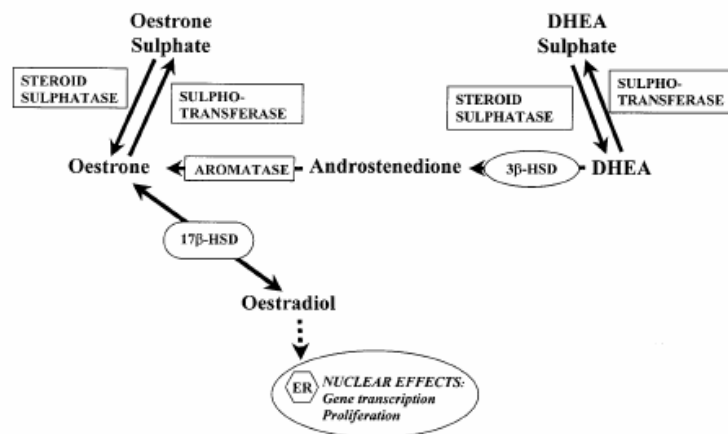


Abbildung 18: Entstehung des biologisch aktiven Östrogens durch inaktive Steroidvorstufen (17β/ 3β-HSD= 17β/ 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase; DHEA= Dehydroepiandrostnedion; ER= Östrogenrezeptor) [KIRK et al., 2001]

Weiters sind Enzyme wie die 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase, Östrogen-sulfotransferase und die Cytochrome CYP1A1, CYP1B1 und CYP3A4 essentiell für die Synthese von Östrogen und haben somit ebenfalls einen Einfluss auf die Mammakarzinogenese [SUBRAMANIAN et al., 2008].

Besonders die Überexpression der Regulatorenzyme 17β-HSD (1 und 2) und Cytochrom-P450-Aromatase ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung von lebensbedrohlichen Krebserkrankungen.

MILLER und O'NEILL [1987] haben sich als eine der ersten mit der Regulierung der Aromatase in bösartigen Krebsgeweben beschäftigt. Sie zeigten, dass ein Brusttumor die Aromataseaktivität in dessen Umgebung beeinflusst. Dies ist möglich, da Brusttumore selbst in der Lage sind Faktoren zu bilden, welche die Aromataseaktivität in den angrenzenden Geweben stimulieren.

Darüber hinaus siedelten sich bösartige Tumore in der weiblichen Brust dort an, wo eine hohe Aromataseaktivität herrschte.

MILLER et al. [1990] berichteten in einer weiteren Studie, dass Tumore mit einer hohen Aromataseaktivität hauptsächlich in Östrogenrezeptor- α vermittelten Brustgeweben auftreten.

4.1.4.2 Einfluss von Phytoöstrogenen auf die Östrogenbiosynthese

Wissenschaftliche Studien deuten darauf hin, dass es bei der Aufnahme von Phytoöstrogenen zu einer Verringerung der zirkulierenden, endogen gebildeten Östrogenkonzentration bzw. zu einer verminderten Wirkungsstärke von Östrogen kommt.

Ersteres resultiert aus der Hemmung der Aktivität von Regulatorenzymen der Östrogenbiosynthese [WHITHEAD and RICE, 2006; LE BAIL et al., 2000] und aus dem Anstieg der Serumkonzentration von geschlechtshormonbindendem Globulin (= Steroid Hormon Binding Globulin, SHBG) [LOW et al., 2007].

Die verminderte Wirkung des körpereigenen Östrogens (in Anwesenheit von Sojainhaltsstoffen) ist durch die östrogenen Eigenschaften von Phytoöstrogenen, durch die sie in der Lage sind, das endogen gebildete Östrogen vom Östrogenrezeptor zu verdrängen, bedingt.

Unter den Phytoöstrogenen sind Flavone und Flavonone die stärksten Inhibitoren des Östrogensynthese-Regulatorenzym Cyp19-Aromatase. Weitere, etwas schwächere Aromataseinhibitoren, sind diverse Isoflavone [KIRK et al., 2001].

Einer Studie von RICE et al. [2006] zeigte, dass eine Kombination von verschiedenen Isoflavonen die Hemmung der Aromataseaktivität besonders effektiv beeinflussen kann. Eine Mischung aus Genistein, Daidzein und Biochanin A reduziert die Transkription von Cyp19-mRNA und dadurch die Cyp19-Aromatase Enzymaktivität signifikant. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass einige Phytoöstrogene, wie die 7-Hydroxyflavone, Apigenin, Chrysin und Hesperitin, effektive Aromataseinhibitoren in menschlichen und placentalen

Mikrosomen sind. Die Phytoöstrogene Quercetin, Daidzein und Genistein können mitunter zu einer Suppression der Transkription der Cyp19-mRNA in menschlichen Granulosa-Luteal-Zellen beitragen.

Zurzeit gibt es noch wenige kinetische Untersuchungen über die enzymhemmenden Eigenschaften von Phytoöstrogenen. Es liegt jedoch eine große Anzahl an Daten über die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50} -Wert= Konzentration eines Inhibitors für die halbmaximale Inhibition) für die Aromatasehemmung durch Flavonoide vor. Diese wird gemeinsam mit der Dissoziationskonstante K_i , von welcher der IC_{50} -Wert abhängt, in Tabelle 1 für die wichtigsten Enzyme der Steroidsynthese angeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei einer typisch westlichen Ernährungsweise die inhibitorischen Eigenschaften auf die Enzyme der Steroidsynthese zu gering sind, um deren Aktivität maßgeblich im menschlichen Gewebe zu beeinflussen. Der Grund hierfür liegt in der geringeren Aufnahme von Phytoöstrogenen verglichen mit der östlichen Ernährungsweise [KIRK et al., 2001].

Tabelle 1: Konzentrationsabhängige Inhibition von Flavonoiden und anderen Phytoöstrogenen auf die Enzyme des Steroidmetabolismus [KIRK et al., 2001]

Enzyme	Inhibitor	IC50 od Ki* (µM)
Aromatase	7-OH-Flavon	0,2; 0,25*
	5,7-OH-Flavon (Chrysin)	0,5-11
		0,24*;0,26*
	4',5,7-OH-Flavon (Apigenin)	1,2; 2,9
	3'-4'-5,7-OH-Flavon (Luteolin)	4,8*
	4'-7-OH-Flavon	2
	Flavon	8,2
	Flavonon	8
	Enterolacton	6*,14*
	3,3',4',5,t-OH-Flavon (Quercetin)	12
	3,4',5,7-OH-Flavon (Kaempferol)	27*
	7,12-OH-Coumestan (Coumestrol)	25; 1,3*
	7,8-OH-Flavon	55
	4',7-OH-Isoflavon (Equol)	150
	4',7-OH-Isoflavon (Daidzein)	>1000
17β-Hydroxysteroid-dehydrogenase	7,12-OH-Coumestan (Coumestrol)	0,12
	4',5,7-OH-Flavon (Apigenin)	~ 0,12
	7-OH-Flavon	0,9
	4',5,7-OH-Isoflavon (Genistein)	1
	3,3',4',7-OH-Flavon (Fisetin)	~1,2
	4'-MeOH-5,7-OH-Isoflavon (Biochanin A)	4,9
	4',7-OH-Isoflavon (Daidzein)	10
3β-Hydroxysteroid-dehydrogenase	4'-MeOH-7-OH-Isoflavon (Formononetin)	3,5; >50
	4',5,7-OH-Isoflavon (Genistein)	2,9; 10
	4'-MeOH-5,7-OH-Isoflavon (Biochanin A)	7,5
	4',7-OH-Isoflavon (Daidzein)	10,11
Östronsulfat	3,3',4',5,7-OH-Flavon (Quercetin)	<10
	3,4',5,7-OH-Flavon (Kaempferol)	~ 10
	4',5,7-OH-Flavon (Naringerin)	~ 10
DHEA-Sulfatase	Daidzein-4'-O-Sulfat	5,9
	Daidzein-4',7-di-O-Sulfat	1
DHEA-Sulfotransferase	Daidzein-4'-O-Sulfat	>100
	Daidzein-4',7-di-O-Sulfat	>100

4.1.4.3 Einfluss von Phytoöstrogenen auf die Gentranskription

Wie schon im Kapitel 3.5 beschrieben, gibt es zwei Östrogenrezeptoren, Östrogenrezeptor- α (ER- α) und Östrogenrezeptor- β (ER- β), die in diversen menschlichen Organen in unterschiedlich starkem Ausmaß vorkommen.

Bei einer Brustkrebserkrankung ist das Verhältnis von ER- α und ER- β in der Brust ein entscheidender prognostischer Marker. Während die ER- β -Expression auf einen benignen Tumor hinweist, spricht das vermehrte Vorhandensein von ER- α für einen malignen Tumor [BALFE et al., 2004].

Es wird vermutet, dass der ER- β entweder durch die direkte Veränderung der Gentranskription, oder durch die Veränderung der ER- α -Aktivität, die Östrogenaktivität und somit das Brustkrebsrisiko beeinflusst [HALL und McDONNELL, 1999].

Phytoöstrogene binden, in geringerer Stärke als Östrogen, prinzipiell an beide Rezeptoren, dennoch wird ihnen eine vermehrte Affinität zum ER- β zugesprochen. Durch diese Bindungsfähigkeit sind Phytoöstrogene in der Lage, die Transkription und Proliferation von Zellen beeinflussen zu können. Dieser Effekt tritt verstärkt dann auf, wenn sie an den ER- β gebunden sind. Trotz der niedrigeren Affinität zu den Östrogenrezeptoren, verglichen mit Östrogen, induzieren Phytoöstrogene eine höhere ER- α - und ER- β -vermittelte Gentranskription als Östrogen. Die Gentranskription von ER- β durch Genistein und Quercetin ist um das 2,4 bis 4,5-fache höher als die von Östrogen. Auch die Gentranskription von ER- α ist um das 1,4 bis 1,7-fache höher als die des endogen gebildeten Geschlechtshormons [HARRIS et al., 2005; VAN DER WOUDE et al., 2005].

4.1.4.4 Einfluss von Phytoöstrogenen auf das Zellwachstum und die Zellproliferation

Aufgrund der Strukturähnlichkeit und überschneidenden Wirkungsweise zwischen endogen gebildetem Östrogen und Phytoöstrogenen wurde in einigen

Studien untersucht, ob exogen zugeführte Sojainhaltsstoffe ähnlich wie das humane Östrogen zu einer Stimulation des Zellwachstums und der Zellproliferation führen.

In einer Studie von McMICHAEL-PHILIPPS et al. [1998] führte eine tägliche Supplementierung von 45 mg Isoflavon bei premenopausalen Frauen mit benignen und malignen Brusttumoren zu einem signifikanten Anstieg der Zellproliferation. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine Kurzzeitsupplementierung mit Sojainhaltsstoffen eine Proliferation der Brustzellen bewirkt.

Zwei weitere Studien untersuchten die Brustgewebisdichte nach der Aufnahme von Soja. Die Ergebnisse zeigten, dass eine sojareiche Ernährung zu einer Verringerung der Brustgewebisdichte und somit zu einem verringerten Brustkrebsrisiko führt [ATKINSON und BINGHAM, 2002; JAKES et al., 2002]. Eine Erhöhung der Brustgewebisdichte ist nämlich mit einem vier bis sechsfach höherem Brustkrebsrisiko gleichzusetzen [ATKINSON et al., 1999].

In einer *in vivo* Studie von SEO et al. [2006] erhöhte, in niedrigen Dosen verabreichtes Genistein in östrogensensitiven Zellen das Zellwachstum, bei Aufnahme von hohen Konzentrationen an Genistein kam es allerdings zu einer Verringerung des Zellwachstums, zur Unterdrückung der DNA-Synthese und zu einer Induzierung des Zelltodes.

Phytoöstrogene scheinen einen biphasischen Effekt auf die Zellproliferation zu haben, indem sie einerseits bei geringer Aufnahme das Zellwachstum stimulieren und in hohen Konzentrationen das Zellwachstum verringern. Dies ist wahrscheinlich dadurch möglich, dass Phytoöstrogene die Expression zahlreicher Proteine, die an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind, modulieren können [POZO-GUISADO et al., 2005; POZO-GUISADO et al., 2002].

Trotz der Evidenz, dass einige Phytoöstrogene in geringen Dosen die Zellproliferation von Brustkrebszellen stimulieren, zeigen aktuelle Studien, dass eine hohe Aufnahme an Phytoöstrogenen das Brustkrebsrisiko nicht erhöht.

Der Grund für die wachstumsstimulierenden Eigenschaften in manchen Studien liegt wahrscheinlich darin, dass die meisten Untersuchungen an transformierten

Brustkrebszelllinien durchgeführt worden sind. Deshalb wäre es sinnvoll, sowohl nicht-tumorgenetische, als auch tumorgenetische Brustzellen mit unterschiedlichem Östrogenrezeptorstatus bei zukünftigen Forschungsarbeiten zu verwenden.

4.1.4.5 Einfluss von Phytoöstrogenen auf den Menstruationszyklus

Studien belegen, dass die regelmäßige Aufnahme von Phytoöstrogenen eine Reduktion der Plasmaspiegel von Progesteron, Östron, Follikel stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) bewirkt [LU et al., 2000; KUMAR et al., 2002] und sojaproteinreiche Ernährung daher einen erheblichen Einfluss auf den Menstruationszyklus hat.

In einer Studie von KUMAR et al. [2002] wurde Frauen täglich 40 mg Isoflavon für drei Monate verabreicht. Dabei verlängerten sich der durchschnittliche Menstruationszyklus um 3,52 und die Follikelphase des Zyklus um 1,46 Tage. Durch die Verlängerung des Menstruationszyklus kommt es folglich zu einer geringeren Anzahl an Zyklen in der Gesamtlebensdauer einer Frau, was mit einer Minimierung des Brustkrebsrisikos gleichzusetzen ist.

Im Gegensatz dazu wird berichtet, dass weder eine Langzeitsupplementierung mit 100 mg Isoflavon täglich bei einer Studienpopulation von 220 premenopausalen Frauen [MASKARINEC et al., 2002], noch eine Kurzzeitsupplementierung mit 38 mg Isoflavon täglich [HARGREAVES et al., 1999] zu einer signifikanten Änderung des Steroidhormongehalts oder der Menstruationszykluslänge führt.

4.1.5 Einfluss- und Risikofaktoren auf die Entstehung von Brustkrebs

Neben der Aufnahme von Soja spielen noch weitere Einfluss- und Risikofaktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs.

Daher wäre es von großer Bedeutung, diese auch bei Studien, die den Zusammenhang zwischen Phytoöstrogenaufnahme und Brustkrebs beleuchten, in die Endergebnisse mit einzubeziehen.

Der Expertenbericht 2007 „Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer“ des World Cancer Research Fund liefert diesbezüglich eine gute Zusammenfassung der momentanen Datenlage zu diesem Thema (Tabelle 2).

Demnach führen der frühe Eintritt der ersten Menstruationsblutung und der späte Eintritt der Menopause, Kinderlosigkeit, sowie eine späte erste Schwangerschaft zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko.

Weiters liegt eine epidemiologische Evidenz vor, dass Laktation vor prä- und postmenopausalen Brustkrebs schützt.

Die Datenlage bezüglich der protektiven Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Entstehung von Brustkrebs ist teilweise noch widersprüchlich. Obwohl prospektive Studien auf ein verringertes Brustkrebsrisiko bei prä- und postmenopausalen Frauen hindeuten, liegt bei der Datenauswertung eine hohe Heterogenität vor, da die Studiendesigns oft sehr unterschiedlich ausgelegt sind. Studien hinsichtlich Häufigkeit, Dauer und Intensität von körperlicher Aktivität zur Risikoverringerung von Brustkrebs sind noch sehr limitiert.

Tabelle 2: Einfluss- und Risikofaktoren bei prä- und postmenopausalem Brustkrebs [WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007]

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND CANCER OF THE BREAST (PREMENOPAUSE)		
In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the breast (premenopause). Judgements are graded according to the strenght of the evidence.		
Convincing	DECREASES RISK Lactation	INCREASES RISK Alcoholic drinks
Probable	body fatness	Adult attained height ¹ Greater birth weight
Limited-suggestive	Physical activity ²	
Limited-no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; vegetables; fruits; pulses (legumes); soya and soya products; meat; poultry; fish; eggs; milk and dietary products; fats and oils; total fat; vegetable fat; fatty acid composition;trans fatty acids; cholesterol; sugar (sucrose); other sugars; sugary foods and drinks; coffee; tea; carbohydrate; starch; glycaemic index; protein; vitamin A; riboflavin; vitamin B6; folate; vitamin B12; vitamin C; vitamin D; vitamin E; calcium; iron; selenium; carotenoids; isoflavones; dichlorodiphenyldichloroethylene; dichlorodiphenyltrichloroethane; dieldrin; hexachlorobenzene; hexachlorocyclohexane; trans-nonachlor; polychlorinated biphenyls; dietary patterns; culturally defined diets; adult weight gain; energy intake; being breastfed	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

¹ Adult attained height is unlikely directly to modify the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal, and also nutritional factors affecting growth during the period from preconceptional to completion of linear growth.

² Physical activity of all types: occupational, household, transport, and recreational.

Fortsetzung: Tabelle 2

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Lactation	Alcoholic drinks Body fatness Adult attained height
Probable	Physical activity ²	Abdominal fatness Adult weight gain ¹
Limited-suggestive		Total fat
Limited-no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; vegetables; fruits; pulses (legumes); soya and soya products; meat; poultry; fish; eggs; milk and dietary products; fats and oils; vegetable fat; fatty acid composition; cholesterol; sugar (sucrose);sugary foods and drinks; coffee; tea; carbohydrate; starch; glycaemic index; protein; vitamin A; riboflavin; vitamin B6; folate; vitamin B12; vitamin C; vitamin D; vitamin E; Calcium; iron; selenium; carotenoids; isoflavones; dichlorodiphenyldi- chloroethylene; dichlorodiphenyltrichloro-ethane; dieldrin; hexachlorobenzene; hexachlorocyclohexane; trans- nonachlor; polychlorinated biphenyls; dietary patterns; culturally defined diets; birth weight; birth length; energy intake; being breastfed	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

¹ Adult attained height is unlikely directly to modify the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal, and also nutritional factors affecting growth during the period from preconceptional to completion of linear growth.

² Physical activity of all types: occupational, household, transport, and recreational.

Neben den bereits genannten Risikofaktoren wird auch die Körpergröße als ein mit entscheidender Faktor bei der Entstehung von Brustkrebs diskutiert. Immer mehr Studien deuten darauf hin, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Körpergröße und Brustkrebsrisiko besteht.

Da die Datenlage bislang allerdings noch weitgehend ungenügend und teils sehr widersprüchlich ist, wird derzeit kein signifikant erhöhtes Risiko bei groß gewachsenen Frauen prognostiziert [VAN DEN BRANDT et al., 2000].

Über die kausalen Gründe der Wirkungsweise der Körpergröße auf die Brustkrebspathogenese wird noch spekuliert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass weniger die eigentliche Körpergröße, sondern eher die Faktoren, die das Wachstum in der Kindheit fördern, die Entstehung des Mammakarzinoms beeinflussen.

Darüber hinaus belegen Studien, dass die Entwicklung der weiblichen Brust und die Menopause durch die Ernährung maßgeblich beeinflusst werden können.

Eine hochkalorische Ernährung führt zu einem früheren Auftreten der Pubertät und zu einem späteren Eintritt der Menopause. Es liegt ausreichend epidemiologische Evidenz vor, dass ein erhöhter Körperfettanteil wahrscheinlich vor prämenopausalen Brustkrebs schützt.

Eine Metaanalyse sowohl von Fall-Kontrollstudien als auch von Kohortenstudien zeigte für prämenopausalen Brustkrebs ein 15% verringertes Risiko pro 5 kg/ m² [WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007].

Im Gegensatz dazu nimmt das postmenopausale Brustkrebsrisiko durch einen erhöhten Körperfettanteil signifikant (insbesondere bei erhöhtem abdominellen Körperfett) zu [ENDOGENOUS HORMONES BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP, 2003; VAN DEN BRANDT et al., 2000].

Für postmenopausal diagnostizierten Brustkrebs zeigte eine Metaanalyse von Kohortenstudien ein 8% erhöhtes Risiko pro 5 kg/ m² und eine Metaanalyse von Fall-Kontrollstudien ein 13% erhöhtes Risiko pro 5 kg/ m². Die physiologischen Prozesse scheinen dafür geklärt zu sein. Körperfett beeinflusst direkt die körpereigene Hormonsynthese von z.B. Insulin, Insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (Insulin-like growth factors) und Östrogen, welche wiederum die

Karzinogenese anregen und die Apoptose unterbinden. Weiters stimuliert Körperfett Entzündungsprozesse im menschlichen Körper, was zur Initiierung und Progression einiger Krebsarten beiträgt [WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007].

Ebenso belegen Studien, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen einer Gewichtszunahme bei Erwachsenen und einem Anstieg des postmenopausalen Brustkrebsrisikos besteht. Die hierfür verantwortlichen physiologischen Prozesse sind dieselben wie bei einem allgemein hohen Körperfettanteil (siehe oben).

Wenige epidemiologische Studien berichten über den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und premenopausalen Brustkrebs. Der WORLD CANCER RESEARCH FUND [2007] führte eine Metaanalyse von sechs Kohortenstudien durch, welche die Brustkrebsrisikosteigerung bei erhöhtem Geburtsgewicht untersucht hatten. Die Zusammenfassung der Daten zeigt ein 8% erhöhtes Risiko pro kg Körpergewicht.

Des Weiteren wird die konsumierte Alkoholmenge in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos gesehen. Studien belegen, dass Alkoholabusus zahlreiche physiologische Mechanismen in Gang setzt, welche das Brustkrebsrisiko steigern. Eine statistische Analyse, welche die Daten von sechs Kohortenstudien zusammenfasste und 320.000 Teilnehmer mit 4.300 Brustkrebspatienten und einer Follow-up Zeit von 11 Jahren umfasste, zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos von 9% pro 10 g Ethanol/ Tag [SMITH-WARNER et al., 1998].

Eine weitere Studie, die 53 Fall-Kontrollstudien mit über 58.000 Brustkrebsfällen und über 95.000 Kontrollfällen analysierte, ergab einen Anstieg von 7% des Brustkrebsrisikos per 10 g Ethanol/ Tag [COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER , 2002].

Der Expertenbericht des WORD CANCER RESEARCH FUND [2007] sieht auch in der Hormonersatztherapie während der Menopause einen zusätzlichen Grund für ein erhöhtes Auftreten von postmenopausalen Brustkrebs-

erkrankungen, wobei das erhöhte Brustkrebsrisiko erst einige Jahre nach der hormonellen Behandlung auftritt [INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1999a]. Diese Erkenntnisse werden auch in einigen neueren Studien belegt [COLLINS et al, 2005; NELSON et al., 2002].

Dagegen soll die Einnahme oraler Kontrazeptiva, welche sowohl Östrogene als auch Progesteron enthalten, nur zu einer geringen Erhöhung des Brustkrebsrisikos beitragen [INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1999b].

4.1.6 Wirksamkeit einer sojareichen Ernährung auf das menopausale Brustkrebsrisiko

Zahlreiche epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass der menopausale Status und das damit verbundene Brustkrebsrisiko durch die physiologisch wirksamen Eigenschaften der Sojabohne und ihrer Inhaltsstoffe moduliert werden kann.

TROCK et al. [2006] führten eine Metaanalyse von 18 epidemiologischen Studien durch. Dabei wurden die Ergebnisse von 12 Fall-Kontrollstudien und sechs Kohortenstudien, die im Zeitraum zwischen 1978 und 2004 veröffentlicht wurden und den Einfluss der Sojaaufnahme auf die Brustkrebsentstehung untersuchten, zusammengefasst.

Um eine Vereinheitlichung der Sojaaufnahme zwischen den einzelnen Studien zu erzielen, wurde die Aufnahme an Soja oder Isoflavonen in g Sojaprotein pro Tag umgewandelt. Dabei wurde die Anzahl der Portionen pro Tag mit der für das Land üblichen Portionsgröße und mit der Sojaproteinverteilung im Lebensmittel multipliziert und durch den Anteil des Sojanahrungsmittels an der Gesamtsojaaufnahme dividiert.

Unter allen Studien war eine geringe Senkung des Brustkrebsrisikos bei hoher Sojaaufnahme verglichen mit niedriger Sojaaufnahme ersichtlich. Die 18 Studien wiesen jedoch eine hohe Heterogenität im Studiendesign auf,

weshalb eine eindeutige Schlussfolgerung und Interpretation der vorhandenen Ergebnisse nicht möglich war.

Einige der Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Soja und der Verringerung des Brustkrebsrisikos.

Bei Studien, die den menopausalen Status als Einflussgröße mit einschlossen, wurde besonders bei premenopausalen Frauen eine signifikante Risikosenkung von Brustkrebs durch vermehrte Aufnahme von Sojaprodukten beobachtet. Ein inverser Zusammenhang zwischen der Sojaaufnahme und dem Brustkrebsrisiko war bei prämenopausalen Frauen stärker ausgeprägt als bei Frauen in der Postmenopause.

Fünf von acht Studien aus dem asiatischen Raum ließen statistisch signifikante Einflüsse einer sojareichen Ernährung auf die Entstehung von Brustkrebs (bei prä-, postmenopausalen Frauen oder bei beiden Gruppen) erkennen.

In einer weiteren Metaanalyse von 14 Fall-Kontroll- und sieben Kohortenstudien wurde ebenfalls eine signifikante Brustkrebsrisikosenkung von 20% bei einer erhöhten Isoflavonaufnahme durch Tofu und Miso beobachtet. Bei prämenopausalen Frauen war ebenso eine signifikante Risikosenkung um 36% zu beobachten [QIN et al., 2006].

Studien aus China und Japan, in denen durch die traditionelle Kost eine hohe Sojaaufnahme gegeben ist, kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Eine prospektive Kohortenstudie in Japan untersuchte den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Miso-Suppe, Sojabohnen, Tofu und Natto und dem Brustkrebsrisiko bei 21.852 prä- und postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 40 und 59 Jahren. Es wurde gezeigt, dass eine häufige Aufnahme von Miso-Suppe bzw. den damit verbundenen Isoflavonen zwar zu einer Verringerung des Brustkrebsrisikos führt, diese Senkung jedoch nicht signifikant ist [YAMAMOTO et al., 2003].

DAI et al. [2001] zeigten in ihrer Fall-Kontrollstudie, welche an 1.459 Brustkrebspatienten und 1.556 Kontrollpersonen in China durchgeführt wurde, ein 30%iges, jedoch nicht signifikant verringertes Brustkrebsrisiko bei hoher Aufnahme (mindestens einmal pro Woche) von Sojanahrungsmitteln.

Eine weitere Fall-Kontrollstudie aus Korea bestätigte die Ergebnisse der Metaanalysen von TROCK et al. [2006] und QIN et al. [2006]. Sie zeigte, dass eine erhöhte Sojaproteinaufnahme das Brustkrebsrisiko bei prä- und postmenopausalen Frauen senkt, und dass eine konstant hohe Sojaaufnahme, wie sie in der traditionellen koreanischen Kost üblich ist, das Brustkrebsrisiko signifikant bei prämenopausalen Frauen erniedrigt [KIM und KIM, 2008].

Aufgrund der geringen Aufnahme von Sojanahrungsmitteln im westlichen Raum liefern die meisten europäischen Studien keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Soja bzw. seinen Inhaltsstoffen und der Risikosenkung von Brustkrebs.

Eine prospektive Kohortenstudie konnte aufgrund der geringen Isoflavon- (durchschnittlich 0,4 mg/ Tag) und Lignanaufnahme (durchschnittlich 0,7 mg/ Tag) bei 15.555 niederländischen Frauen im Alter zwischen 49 und 70 Jahren keinen protektiven Effekt auf das Brustkrebsrisiko feststellen. Auch eine Interaktion zwischen menopausalem Status und dem Brustkrebsrisiko war nicht gegeben [KEINAN-BOKER et al., 2004].

Eine Fall-Kontrollstudie, die in Italien an 2.569 Brustkrebspatienten und 2.588 Kontrollpersonen durchgeführt wurde, untersuchte den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Flavonoiden (Flavanone, 3-Flavanole, Flavonole, Flavone, Anthocyanide und Isoflavone) und der Verringerung des Brustkrebsrisikos. Ein signifikant reduziertes Risiko war nur bei der Aufnahme von Flavon und Flavonol feststellbar. Die Aufnahme von Isoflavonen zeigte keine statistisch signifikante Brustkrebsrisikosenkung [BOSETTI et al., 2005].

Bei einer prospektiven Kohortenstudie, die an prä- und postmenopausalen Frauen im Alter von 45 bis 75 Jahren in England durchgeführt wurde, kam es bei erhöhten urinären- und Serumisoflavonspiegeln zu einem Anstieg des Brustkrebsrisikos [GRACE et al., 2004].

Eine weitere Fall-Kontrollstudie von LINSEISEN et al. [2004], die in Deutschland durchgeführt wurde, untersuchte den Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenaufnahme und dem premenopausalen Brustkrebsrisiko bei 278 Brustkrebspatienten und 666 Kontrollpersonen. Die Studienergebnisse weisen auf einen positiven Effekt von Daidzein und Genistein für hormon-

rezeptorpositive Brusttumore hin. Es konnte ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen einer hohen Aufnahme von Genistein und Daidzein und dem Auftreten von prämenopausalem Brustkrebs gezeigt werden.

Die Aufnahmemenge der Enterolactone, Enterodiol und Enterolakton ließ ebenfalls einen inversen Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko erkennen. Darüber hinaus verringerte sich das Brustkrebsrisiko signifikant bei einer hohen Aufnahme des Lignans Matairesinol, jedoch nicht von Secoisolariciresinol. Die Gesamtaufnahme von Lignanen stand ebenfalls in keinem Zusammenhang mit der Risikosenkung.

Eine hohe Aufnahme anderer Isoflavone, wie Formononetin oder Biochanin A, und auch die Gesamtisoflavon- und Gesamtphytoöstrogenaufnahme führte zu keiner Reduktion des Brustkrebsrisikos.

4.1.7 Empfehlungen einer Phytoöstrogenaufnahme in der Brustkrebsprävention

Empfohlene Aufnahmedosis zur Brustkrebsprävention

Zurzeit gibt es noch keine empfohlene Phytoöstrogenaufnahmedosis zur präventiven Senkung des Brustkrebsrisikos.

Aufgrund der Heterogenität der publizierten Daten ist eine aussagekräftige Empfehlung in Hinblick auf Ausmaß und Regelmäßigkeit für die Aufnahme an Soja und seinen Inhaltsstoffen noch nicht möglich.

Die Verabreichungsformen (aglykonische oder glykosidsiche Form), Sojaquellen (fermentierte und nicht fermentierte Sojaprodukte, angereicherte Produkte etc.), Datenerfassungen („Food Frequency Questionnaires“, Interviews, biochemische Untersuchungen etc.) und Auswertungsmethoden lassen bislang keine allgemeine Aussage zum präventiven Potential der Sojabohne bei Brustkrebs zu.

Weiters wird die endogene Equolbildung der Studienteilnehmer kaum berücksichtigt, wodurch ein Vergleich zwischen östlichen und westlichen

Studien erschwert wird, da der Anteil an „Equolbildnern“ im asiatischen Raum weit höher ist (siehe Kapitel 3.1).

Während im asiatischen Raum Sojanahrungsmittel, wie Miso, Tofu und Natto, zur Standardkost zählen und schon im Kindheitsalter konsumiert werden, zählen diese in der westlichen Welt nicht zu den gängigen Lebensmitteln.

Kaukasier nehmen die Inhaltsstoffe der Sojabohne hauptsächlich durch Gemüse und angereicherte Lebensmittel auf, wobei berücksichtigt werden sollte, dass Menschen, die Soja in ihre Ernährung inkludieren, meistens auch generell einen gesünderen Lebensstil aufweisen. Deshalb kann bei jenen Menschen eine Verringerung des Krebsrisikos nicht nur auf die Aufnahme von Soja reduziert werden.

Asiaten nehmen pro Tag durchschnittlich 15 bis 45 mg Isoflavon (aglykonische Form) zu sich. Im westlichen Raum werden dagegen nur durchschnittlich 5 mg Isoflavon (aglykonische Form) pro Tag konsumiert. Einige epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die krankheitspräventive Wirkung von Soja und seinen Inhaltsstoffen nur bei einer Aufnahme ab dem Jugendalter eintritt (siehe Kapitel 4.7.2).

Darüber hinaus gibt es noch zahlreiche andere Einfluss- und Risikofaktoren, die bei der Entstehung von Brustkrebs eine Rolle spielen (siehe Kapitel 4.1.5) und bei einer Empfehlung (die Aufnahme von Soja betreffend) zu berücksichtigen wären.

Beginn und Dauer der Phytoöstrogenaufnahme

Die asiatische Bevölkerung weist weltweit die niedrigste Brustkrebsmortalitätsrate auf [PARKIN et al., 2005].

Dies lässt sich nicht nur durch die sojareiche Ernährung erklären, sondern auch durch die Tatsache, dass Frauen schon im präpubertären Alter Soja als traditionelles Grundnahrungsmittel ansehen.

Die im Jugendalter sich rasch entwickelnde weibliche Brust soll besonders sensibel auf ökologische Einflüsse und Kanzerogene reagieren [SCHEDIN und BYERS, 1997]. Tierstudien zeigen, dass durch eine frühe Aufnahme von

Phytoöstrogenen die Eigenschaft des endogenen Östrogens, Brustzellen zu differenzieren, nachgeahmt und dadurch die Entwicklung der Brustdrüsen begünstigt wird [MESSINA und LOPRINZI, 2001; HILAKIVI-CLARKE et al., 1999].

Der Zeitpunkt bzw. der Beginn der diätetischen Östrogenaufnahme scheint entscheidend für das spätere Brustkrebsrisiko zu sein [DE ASSIS und HILAKIVI-CLARKE., 2006; LAMARTINIERE, 2002].

Bis heute untersuchten nur wenige Studien die protektive Wirkung einer Sojaaufnahme bereits ab dem Jugendalter.

In einer Fall-Kontrollstudie, die an 1.459 chinesischen Brustkrebspatientinnen und 1.556 Kontrollpersonen durchgeführt wurde, wurde herausgefunden, dass eine hohe Sojaaufnahme seit der Jugend (13-15 Lebensjahr) das adulte Brustkrebsrisiko verringert. Die Nahrungsaufnahme der Studienteilnehmer wurde mittels „Food Frequency Questionnaire“ abgefragt. Der Fragebogen umfasste 17 verschiedene Sojanahrungsmittel. Zusätzlich wurden die Teilnehmer zu ihrem Gemüseverzehr befragt. Darüber hinaus wurden neben demographischen Angaben auch Daten zu Gewicht, Größe, Waist-to-Hip Ratio, physiologische Aktivität, Menstruationszyklus, Reproduktivität, Hormonstatus, Ernährungsgewohnheiten, Tabak- und Alkoholkonsum, Ätiologie und Familiengeschichte erhoben.

Verglichen mit den Kontrollpersonen wiesen Brustkrebspatientinnen in ihrer Jugend eine signifikant geringere Sojaaufnahme ($p= 0,002$) auf, wobei die durchschnittliche Sojaproteinaufnahme der Brustkrebspatientinnen bzw. der Kontrollpersonen in jungen Jahren bei 6,45 g bzw. 7,23 g lag.

Ein inverser Zusammenhang zwischen hoher Sojaaufnahme im Jugendalter und der Reduzierung des Brustkrebsrisikos wurde bei prä- ($p= 0,0001$) und postmenopausalen Frauen beobachtet [SHU et al., 2001].

In einer weiteren Fall-Kontrollstudie, die an asiatischen Emigranten (Chinesen, Japanern und Philippinos) in Los Angeles durchgeführt wurde, war das Brustkrebsrisiko signifikant invers korreliert mit der Aufnahme von Soja im Jugend- und Erwachsenenalter. Die Risikosenkung von Brustkrebs war bei Personen ersichtlich, die sowohl als Jugendliche, als auch im Erwachsenenalter

einen hohen Sojakonsum aufwiesen. Weiters wiesen die Studienergebnisse auf eine Verringerung des Brustkrebses bei Personen, die zwar in der Jugend einen hohen Sojaverzehr (mindestens einmal pro Woche), jedoch im Erwachsenenalter einen geringen hatten, hin. Umgekehrt war dieser Effekt allerdings nicht zu beobachten. Der durchschnittliche Sojaverzehr lag bei den asiatischen Amerikanerinnen bei 12 mg Isoflavon pro Tag und war damit um ein Drittel geringer als bei heimischen Asiaten, jedoch höher als bei Frauen, die in den USA geboren wurden [WU et al., 2002].

Bis heute befasste sich erst eine Studie mit dem Zusammenhang der Sojaaufnahme im Entwicklungsalter und der Brustkrebsrisikosenkung im Erwachsenenalter bei Nicht-Asiaten.

THANOS et al. [2006] führten hierfür eine Fall-Kontrollstudie in Kanada durch und rekrutierten 3.024 Brustkrebspatientinnen und 3.420 Kontrollpersonen (66% postmenopausal, 34% prämenopausal), von denen Informationen zu der Sojaaufnahme in der Jugend (10-15 Jahre) sowie zum adulten Sojaverzehr erfasst wurden. Die Studie ergab, dass eine hohe Lignan-, Isoflavon- und Gesamtysoöstrogenaufnahme im Jugendalter das Brustkrebsrisiko signifikant ($p=0,01$) reduzieren kann.

4.2 Menopause

In den mittleren Lebensjahren einer Frau kommt es zum Absinken der Progesteron- und Östradiolspiegel. Man nennt diesen Zeitraum, in dem die Fruchtbarkeit schrittweise abnimmt, Menopause (Klimakterium).

Viele Frauen leiden in diesem Lebensabschnitt nicht nur an vasomotorischen Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen („Hot Flushes“) und Schweißausbrüchen, sondern auch an psychischen Erkrankungen, zu denen depressive Schübe, Reizbarkeit und Konzentrationsschwäche zählen.

Epidemiologische Studien zeigen, dass asiatische Frauen seltener menopausale Beschwerden aufweisen als Frauen, die in westlich gelegenen Teilen der Welt beheimatet sind.

Deshalb wird eine sojareiche Ernährung bzw. eine hohe Aufnahme an Phytoöstrogenen, aufgrund ihrer östrogenen und antiöstrogenen Eigenschaften, im Zusammenhang mit der Linderung von menopausalen Beschwerden vermutet.

Neben Isoflavonpräparaten wird Frauen im Klimakterium auch meistens eine Hormonersatztherapie empfohlen, bei welcher allerdings zahlreiche Nebenwirkungen diskutiert werden.

Die Datenlage zur Verwendung und Wirksamkeit von Soja- bzw. Isoflavonpräparaten in der Menopause ist bisweilen noch sehr widersprüchlich und reicht derzeit nicht aus, um eine allgemein gültige Empfehlung auszusprechen.

4.2.1 Physiologische Veränderungen in der Menopause

Der menschliche Organismus wird durch eine Vielzahl von Hormonen auf unterschiedliche Art und Weise gesteuert. Besonders Sexualhormone üben einen entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit aus.

Östrogene, auch Estrogene genannt, zählen zu den wichtigsten weiblichen Geschlechtshormonen und gehören der Klasse der Steroidhormone an.

Sie umfassen ungefähr 30 verschiedene Substanzen, welche in Follikel, Fettgewebe und Nebenniere gebildet werden.

Östrogen liefert den größten Beitrag zur körperlichen und psychischen Entwicklung der Frau und ist verantwortlich für das typische weibliche Erscheinungsbild. Weiters spielt es eine entscheidende Rolle bei der Brustentwicklung, dem Menstruationszyklus, der Kollagen- und Elastinbildung in der Haut und trägt zur Knochen- und Herzgesundheit bei.

Neben den Östrogenen ist das Progesteron, welches auch als Gelbkörperhormon bezeichnet wird, das zweitwichtigste Sexualhormon. Es wird in den Eierstöcken und in der Plazenta gebildet.

In einem weitaus geringeren Umfang werden in der Nebenniere und den Eierstöcken auch Androgene gebildet, deren Einfluss jedoch meistens von anderen Geschlechtshormonen überdeckt wird.

Östrogen und Progesteron unterliegen einer wechselseitigen Beeinflussung zur Bereitstellung von Geschlechtshormonen, welche von der Sezernierung bestimmter Hormone in gewissen Gehirnregionen abhängt.

Ab einem durchschnittlichen Lebensalter von 51 Jahren kommt es bei der Frau zu einer kontinuierlichen Verringerung von Östrogen und Progesteron. Dadurch verringert sich die Anzahl der Menstruationszyklen und die Fruchtbarkeit nimmt schrittweise ab. Wenn die letzte Monatsblutung mindestens ein Jahr zurückliegt, spricht man von der Menopause, dem Klimakterium oder umgangssprachlich auch von den Wechseljahren.

Der Menopause vorgeschaltet ist die Prämenopause. Dies ist die Zeit, bei der bereits merkliche physiologische Veränderungen auftreten. Die Stärke und Dauer der Menstruation wird unregelmäßiger und der Vorrat an Eizellen nimmt ab.

Die Postmenopause ist das Jahrzehnt nach der Menopause. In dieser Zeit werden nur noch sehr geringen Mengen an Östrogen gebildet und der Körper kommt wieder in ein Gleichgewicht [BRAENDLE, 2005].

4.2.2 Komplementäre Medizin versus Hormonersatztherapie in der Menopause

In den letzten Jahren gab es große Kontroversen über den Einsatz von Hormonen in den Wechseljahren der Frau.

1997 führte die „World Health Initiative“ (WHI) eine Studie durch, welche die Vor- und Nachteile einer Östrogen und Progesteron- HRT („Hormon releasing therapy“) bei 16.608 asymptomatischen, postmenopausalen Frauen untersuchte. Die Studie wurde vorzeitig, nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 5,2 Jahren, abgebrochen, da in der „Östrogen plus Progesteron“-Gruppe das Inzidenzrisiko für invasiven Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall und arteriosklerotische Veränderungen) im Vergleich zur Placebogruppe anstieg [WRITING GROUP OF THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS, 2002].

Die britische, prospektive „One Million Women“- Studie, die den Einfluss einer menopausalen Hormontherapie auf die Inzidenz und Letalität von Brustkrebs untersuchte, kam zu einem ähnlichem Ergebnis wie die WHI-Studie [MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS, 2003].

Diese Studien waren Auslöser für die Infragestellung der Wirksamkeit von HRT und immer mehr Frauen lehnten eine konventionelle HRT ab und suchten nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

In einer Studie von NEWTON et al. [2002] wurden 886 Frauen, im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, zu acht verschiedenen alternativen Therapien zur Linderung von menopausalen Symptomen telefonisch befragt.

Neben dem menopausalen Status und Art und Schwere verschiedener klimakterischer Beschwerden, wurden auch Fragen hinsichtlich Alkoholkonsum, körperlicher Tätigkeit, Tabakkonsum, Body-Mass-Index, Inanspruchnahme von konventioneller HRT und vorangegangenen Krankheiten, wie Brustkrebs und Herz-Kreislaufkrankungen, gestellt.

Es zeigte sich, dass die Verwendung von Sojaprodukten zur menopausalen Symptombekämpfung an dritter Stelle (7,4%), hinter der Einnahme von

alternativen Arzneimitteln (13,1%) und der Durchführung von Entspannungsübungen und Stressmanagement (9,1%), lag (siehe Abbildung 19).

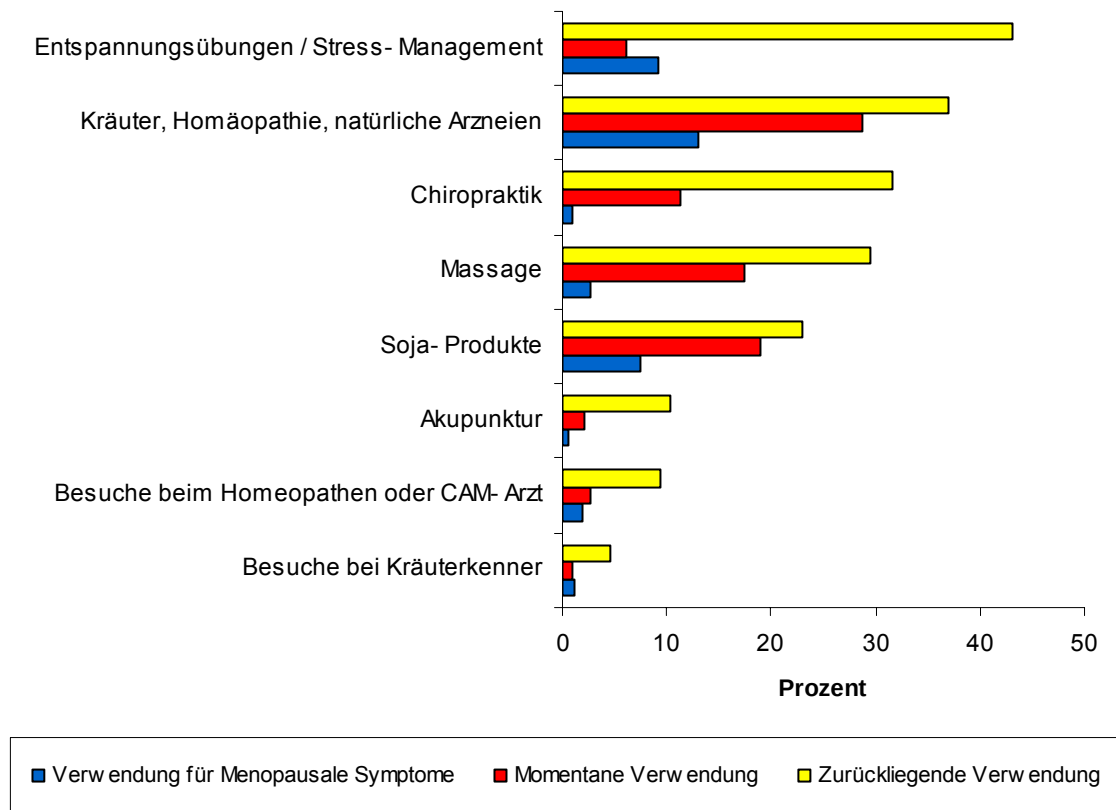


Abbildung 19: Anteil alternativer Therapien bei menopausalen Symptomen [modifiziert nach NEWTON et al., 2002]

Hinsichtlich der Wirksamkeit von alternativen Therapien zur Linderung von klimakterischen Beschwerden, gaben zwischen 25 und 69% der Befragten an, dass diese „etwas hilfreich“ waren, und zwischen 22 und 75% stellten fest, dass die Inanspruchnahme „sehr hilfreich“ für ihr psychisches und physisches Wohlbefinden war (siehe Abbildung 20).

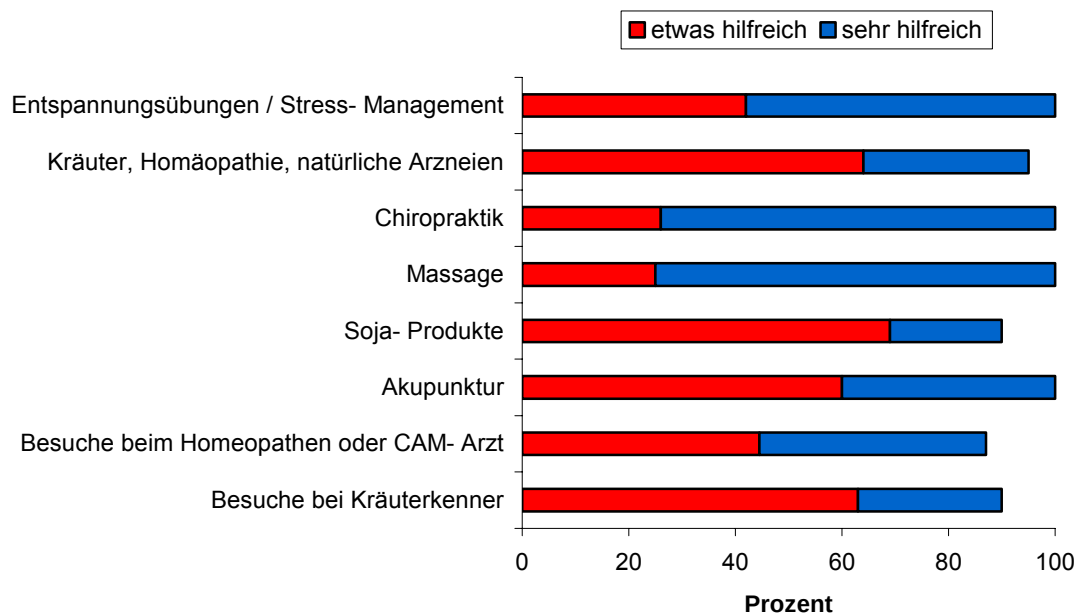


Abbildung 20: Wirkungsstärke von alternativen Therapien bei menopausalen Symptomen [modifiziert nach NEWTON et al., 2002]

Seit 2002 wurden zahlreiche Reanalysen betreffend der WHI-Studie [WHI, 2002] durchgeführt.

Die Internationale Menopausegesellschaft (IMS) gab 2007 eine Empfehlung zur HRT heraus. Darin wird festgehalten, dass eine HRT, bei klarer Indikation und prä- oder frühem postmenopausalem Beginn, sowie unter Berücksichtigung vorangegangener Erkrankungen, einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität, sowie eine kardio- und osteopräventive Wirkung erzielen kann [BOARD OF THE INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY et al., 2007].

4.2.3 Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden

In der Menopause kommt es zu Veränderungen im endokrinen System. Dabei lässt die Sexualhormonbildung nach, was sich bei vielen Frauen in vasomotorischen Erkrankungen und Stimmungsschwankungen äußert.

Bleiben diese Symptome unbehandelt und erfolgt keine hormonelle Substitution in Form von alternativen oder schulmedizinischen Therapien, kann es zu Folgeerkrankungen, wie arteriosklerotischen und chronisch entzündlichen Veränderungen, Osteoporose, Depressionen, Demenz, hormonabhängigen Krebserkrankungen etc., kommen.

Das Auftreten von klimakterischen Beschwerden unterliegt interkulturellen Schwankungen. Die Aufnahme von Soja und seinen Inhaltsstoffen wird, durch das geringe Auftreten von menopausalen Symptomen im asiatischen Raum, im Zusammenhang mit präventiven Maßnahmen in der Prämenopause diskutiert.

Zahlreiche epidemiologische Studien untermauern die Vermutung, dass die hohe Aufnahme von Sojanahrungsmitteln in China und Japan negativ mit dem Auftreten von Hitzewallungen („Hot flushes“) korreliert ist. Während die Inzidenzrate von „Hot flushes“ in Europa zwischen 70 und 80% liegt, leiden nur ca. 18% der asiatischen Frauen darunter [NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2004; ALBERTAZZI et al., 1998].

Dadurch ist auch die Inanspruchnahme von Hormonersatztherapien in jenen Ländern deutlich geringer als in der westlichen Bevölkerung [KONG et al., 2002; KURZER und XU, 1997].

Obwohl die Datenlage zur optimalen Aufnahmedosis noch limitiert ist und nicht Klarheit über den Beginn der Aufnahme besteht, deuten einige Studien darauf hin, dass es bei einer hohen Isoflavonaufnahme zu einer Modifizierung der östrogenen Effekte kommt.

Eine Zusammenfassung von Studien, welche die Wirksamkeit von Sojanahrungsmitteln und SojaIsoflavonen bei klimakterischen Beschwerden untersuchten, zeigt bei nahezu allen Studien eine signifikante Senkung von „Hot Flushes“ bzw. vasomotorischen Symptomen in der Sojagruppe. Jedoch kommt es in den Placebogruppen in den meisten Fällen ebenfalls zu einer Verringerung der menopausalen Beschwerden, weshalb letztlich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden kann [HUNTLEY und ERNST, 2003]. In drei Studien reduzierten sich die Symptome in der Placebogruppe sogar stärker als bei gezielter Sojagabe [BURKE et al., 2003; ST GERMAIN et al., 2001; DALAIS et al., 1998] (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden [modifiziert nach HUNTLEY und ERNST, 2003]

Studienkollektiv	Art und Dauer der Intervention	Supplementierung und Dosierung/ Tag	Ergebnis	Literatur
Mit Sojanahrungsmitteln durchgeführte Studien				
58 postmenopausale Frauen; ≥ 14 HF/Woche	R, DB, PC 3 Monate	45g Sojamehl bzw. 45g Weizenmehl	Kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen: Sign. HF- Reduktion in beiden Gruppen: Sojagruppe um 40% Weizengruppe um 25%	MURKIES et al. [1995]
104 postmenopausale Frauen; >7 HF/ Tag; 6 monatige Amenorrhoe	R, DB, PC, MC 3 Monate	40g isoliertes Sojaprotein mit 76mg Isoflavonen	Sign. stärkere Reduktion der mittleren Anzahl an HF/24h in der Sojagruppe (45%) im Vergleich zur Placebogruppe (30%)	ALBERTAZZI et al. [1998]
52 postmenopausale Frauen; >14 HF /Woche; 12wöchige Amenorrhoe	R, DB, CO 3 Monate	Soja- (52, 6mg Isoflavone), Leinsamen- oder weizenreiche Kost	Nicht sign. Senkung der HF-Rate in der Sojagruppe um 22%, sign. Senkung in der Leinsamen- (41%) und Weizengruppe (51%)	DALAIS et al. [1998]
51 perimenopausale Frauen; ≥ 1 HF oder NS/ Tag; Ausbleiben 3/12 Menstruationszyklen	R, DB, PC, CO Je Studienarm 6 Wochen	20g Sojaprotein mit 34mg Phytoöstrogenen täglich in einer Dosierung oder zwei Dosierungen verabreicht	Sign. Verbesserung der Schwere der VMS-Symptome in der Gruppe, die das Supplement auf zwei Dosierungen verteilt erhielt, im Vergleich zur Placebogruppe	WASHBURN et al. [1999]
241 peri- und postmenopausale Frauen	R, DB, PC 24 Monate	Sojaprotein mit 42mg bzw. 58mg Isoflavonen	Nicht sign. Reduktion der Symptome in allen drei Gruppen: Isoflavongruppe (42mg) um 42%, Isoflavongruppe (58mg) um 59%, Kontrollgruppe um 77%	BURKE et al. [2003]
69 perimenopausale Frauen; 10 HF oder NS/ Woche; 12 monatige Amenorrhoe	R, DB, PC 6 Monate	Sojaprotein mit 80,4mg bzw. 4,4mg Isoflavonen oder Weizenprotein	Keine sign. Unterschiede bei HF oder NS zwischen den Gruppen: Sign. Reduktion der Symptome in allen Gruppen: Mit 80,4mg Isoflavonen um 57%, mit 4,4mg um 54%, Weizengruppe um 76%	ST GERMAIN et al. [2001]

DB= doppelblind, MC= Multicenter, PC= Placebo-kontrolliert, R= randomisiert, CO= Crossover, HF= 'Hot flashes', NS= Nächtliches Schwitzen, VMS= Vasomotorische Symptome, sign.= signifikant

Fortsetzung Tabelle 3

Studienkollektiv	Art und Dauer der Intervention	Supplementierung und Dosierung/ Tag	Ergebnis	Literatur
Mit Sojaisoflavonen durchgeführte Studien				
94 postmenopausale Frauen; 12monatige Amenorrhoe	DB, PC 3 Monate	118mg Isoflavone	Keine sign. Unterschiede im Beschwerden Score, nur Verbesserung der Vaginaltrockenheit in der Sojagruppe	KOTSPOULOS et al. [2000]
177 postmenopausale Frauen; ≥5 HF/ Tag; 6monatige Amenorrhoe	R, DB, PC, MC 3 Monate	50mg Isoflavone (Genistein und Daizein)	Kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,08): Abnahme der HF-Häufigkeit in der Verumgruppe um 28%, in der Placebogruppe um 19%	UPMALIS et al. [2000]
39 postmenopausale Frauen; 12monatige Amenorrhoe	R, DB, PC 6 Wochen	Sojaextrakt mit 50mg Isoflavonen	Sign. Verminderung der HF- Anzahl (44%) im Vergleich zur Placebogruppe (24%)	SCAMBIA et al. [2000]
24 postmenopausale Frauen, 6monatige Amenorrhoe	R, DB, PC 3 Monate	77,4mg Isoflavone	Keine sign. Unterschiede in der HF- Häufigkeit: 43%ige Abnahme in der Verum-, 20%ige Abnahme in der Placebogruppe. Keine Unterschiede im Beschwerden- Score	KNIGHT et al. [2001]
75 menopausale Frauen; ≥7 HF/ Tag	R, DB, PC, MC 4 Monate	Sojaisoflavonextrakt mit 70mg Isoflavonen (Genistein and Daidzein)	Bei 65,8% der Patientinnen in der Sojagruppe im Vergleich zu 34,2% in der Placebogruppe wurden HF um ≥ 50% reduziert (p<0,05). Senkung der HF um 61% in der Soja- und um 21% in der Placebogruppe	FAURE et al. [2002]
80 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 4 Monate	100mg Sojaisoflavone	Sign. Unterschied der menopausalen Symptome zwischen den Gruppen (p<0,01) und sign. stärkere Reduktion in der Isoflavongruppe verglichen mit der Placebogruppe (Anstieg um 3%) (p<0,01)	HAN et al. (2002)
62 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 6 Monate	72mg Isoflavone	Keine sign. Unterschiede zwischen Isoflavon- und Placebogruppe, in beiden Gruppen HF- Abnahme um 40%	PENOTTI et al. [2003]

DB= doppelblind, MC= Multicenter, PC= Placebo-kontrolliert, R= randomisiert, HF= ‚Hot flashes‘, sign.= signifikant

Drei weitere Studien [NIKANDER et al., 2003; VAN PATTEN et al., 2002; QUELLA et al., 2000], in denen die Wirksamkeit von Sojaisoflavonen auf klimakterische Beschwerden bei ehemaligen Mammakarzinompatientinnen und Frauen mit bestehendem Brustkrebs erfasst wurden, zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Soja- und Placebogruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden bei Frauen mit oder nach Mammakarzinomdiagnose [modifiziert nach HUNTLEY und ERNST, 2003]

Studienkollektiv	Art und Dauer der Intervention	Supplementierung und Dosierung/ Tag	Ergebnis	Literatur
Mit Sojanahrungsmittel durchgeführte Studien				
123 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom; 12monatige Amenorrhoe	R, DB, PC 3 Monate	Sojagetränk mit 90mg Isoflavonen	Keine sign. Unterschiede zwischen Soja- und Placebogruppe bei HF: 30%ige Abnahme in der Soja- und 40%ige Abnahme in der Kontrollgruppe	VAN PATTEN et al. [2002]
Mit Sojaisoflavonen durchgeführte Studien				
177 Frauen nach Mammakarzinom	R, DB, PC Je Studienarm 4 Wochen	Sojatabletten mit 50mg Isoflavonen (3 Tabletten/ d)	Keine sign. Unterschiede im Auftreten von HF: 35%ige Abnahme in der Verum-, 38%ige Abnahme in der Placebogruppe	QUELLA et al. [2000]
62 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom	R, DB, PC, CO 3 Monate	Phytoöstrogen-tabletten mit 114mg Isoflavonen	Keine sign. Unterschiede im Beschwerden- Score zwischen Isoflavon- und Placebogruppe	NIKANDER et al. [2003]

DB= doppelblind, PC= Placebo- kontrolliert, R= randomisiert, CO= Crossover, HF= ‚Hot flushes‘, sign.= signifikant

HUNTLEY und ERNST [2003] schlussfolgerten in ihrer Metaanalyse, dass eine abschließende Bewertung zur Wirksamkeit von Sojanahrungsmitteln und Präparaten aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns nicht möglich ist.

Die widersprüchlichen Studienergebnisse sind auf unterschiedliche Untersuchungsvoraussetzungen, verschiedene Soja- bzw. Isoflavonzubereitungen mit variierenden Dosierungen und auf ungleiche Studienkollektive zurückzuführen.

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) legte für moderate bis schwere Hitzewallungen eine Häufigkeit von sieben bis acht Hitzewallungen pro Tag bzw. 60 Hitzewallungen pro Woche fest. Jedoch werden in zahlreichen Studien (siehe Tabelle 3) auch Frauen mit geringerer Symptommhäufigkeit herangezogen [NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2004].

Weiters weisen Sojaextrakte, je nach eingesetztem Rohmaterial und technischem Verfahren unterschiedliche Gehalte und Relationen an Isoflavonen auf, was eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse ebenso erschwert.

4.2.4 Risikofaktoren für die Entwicklung von klimakterischen Beschwerden vor und während der Menopause

Neben der Hormonersatztherapie und einer sojareichen Ernährung werden auch einige Lebensstilfaktoren mit einer Erhöhung oder Verringerung von vasomotorischen und psychischen Symptomen assoziiert.

Diese Risiko- und Einflussfaktoren sollten bei der Durchführung und Auswertung von Studien stets berücksichtigt werden.

Nicht nur Entspannungs- und Atemübungen sondern auch die Senkung des Körpergewichts sollen entscheidend für die Linderung von menopausalen Beschwerden sein.

Frauen mit vorangegangenen moderaten bis schweren prämenstruellen Beschwerden neigen ebenfalls zu einem erhöhten Risiko.

Während bis heute noch kein Zusammenhang zwischen Koffein, Alkoholkonsum und dem Verzehr von scharfen Gewürzen besteht, treten bei

Raucherinnen und Frauen mit geringer körperlicher Aktivität häufiger Beschwerdebilder auf.

Weiters wird der Einfluss der Körpertemperatur auf den Schweregrad von vasomotorischen Erkrankungen diskutiert. Untersuchungen zeigten, dass warme Umgebungstemperaturen eine Linderung und kalte Temperaturen eine Erhöhung der Symptome bewirken [NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2004].

4.2.5 Empfehlungen einer Isoflavonaufnahme zur Reduktion menopausaler Beschwerden

Die Food and Drug Administration (FDA) schließt aus den Studienergebnissen zur Aufnahme von Sojaisoflavonen bei menopausalen Beschwerden, dass die derzeitige Datenlage weder ausreicht um ihre Verwendung zu befürworten, noch um sie abzulehnen [FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003].

Diese Feststellung wird von dem COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT (COT) [2003] in ihrem Report zum Einfluss von Phytoöstrogenen auf die Gesundheit bestätigt.

Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns und dem Fehlen von klinischen Langzeitstudien, die den Zusammenhang zwischen einer Soja- bzw. Isoflavonaufnahme und der Verringerung von klimakterischen Beschwerden untersuchen, kann keine Empfehlung zur Aufnahme von Isoflavonen oder Sojapräparaten bei prä- und postmenopausalen Frauen für die Linderung von vasomotorischen Beschwerden ausgesprochen werden (siehe Kapitel 4.2.3).

Weiters ist der Zeitpunkt der Phytoöstrogenexposition derzeit noch nicht geklärt. Jedoch wird davon ausgegangen, dass eine orale Dosierung von 45-50 mg Isoflavonen/ Tag (aglykonische Form) für die Mehrheit der Bevölkerung als unbedenklich für die Gesundheit anzusehen ist (siehe Kapitel 3.3.1) und dass diese Aufnahmemenge für die menopausale Symptommelinderung zu bevorzugen ist.

4.3 Osteoporose

Das erste Jahrzehnt im neuen Jahrtausend wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Knochengesundheit gewidmet: „The Bone and Joint Decade – Joint Motion 2000-2010“.

Die Knochen zählen zu den wichtigsten Bausteinen des menschlichen Stütz- und Bewegungsapparats. Erkrankungen, dieses System betreffend, stiegen in der letzten Dekade weltweit allerdings rapide an.

In Österreich wird die Zahl der an Osteoporose erkrankten über 50-jährigen auf 740.000 geschätzt.

Neben der genetischen Prädisposition und zahlreichen Lebensstilfaktoren, spielen auch hormonelle Veränderungen, wie sie bei Frauen in der Prä- und Postmenopause auftreten, eine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer Osteoporose.

Darum ist die Inanspruchnahme einer Hormonersatztherapie in den mittleren Lebensjahren einer Frau noch immer die erste Wahl, um u.a. dem Krankheitsbild der Osteoporose entgegenzuwirken.

Die nachteiligen Effekte von Hormonsubstitutionen (siehe Kapitel 4.3.5), die durch groß angelegte Studien festgestellt wurden, ließen jedoch das Vertrauen in solche Therapien drastisch sinken, und immer häufiger wenden betroffene Frauen deshalb alternative Behandlungsformen an.

Die Sojabohne und ihre Inhaltsstoffe werden aufgrund des geringen Osteoporose- und Frakturrisikos im asiatischen Raum im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Knochenmineraldichte und positiven Einwirkung auf den Knochenauf- und -abbau diskutiert.

Die Evidenzlage ist diesbezüglich bislang noch sehr widersprüchlich, und es bedarf noch gezielten Langzeitstudien mit großen Untersuchungskollektiven, um die Wirkungsweise von Sojaisoflavonen auf den Knochenmetabolismus eindeutig klären und daraus Empfehlungen für die optimale Aufnahmedosis ableiten zu können.

4.3.1 Epidemiologie

In Europa, Japan und den USA leiden ungefähr 75 Millionen Menschen an Osteoporose. Dadurch bedingt werden jährlich etwa 2,3 Millionen Hüftfrakturen allein in Europa und den USA diagnostiziert.

Durch die steigende Lebenserwartung nahm die Zahl der postmenopausalen Frauen, welche aufgrund physiologischer Veränderungen besonders häufig von Osteoporose betroffen sind, in den letzten Jahrzehnten drastisch zu. In Europa wird die Zahl der über 50-jährigen im Jahr 2025, verglichen mit dem Jahr 1990, um 30 bis 40% ansteigen.

Mehr als ein Drittel ihres Lebens verbringt eine Frau nach der Menopause, wodurch insbesondere bei dieser Personengruppe das Inzidenzrisiko für Osteoporose deutlich erhöht ist [WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003].

Laut des „Ersten Österreichischen Osteoporoseberichts“ [RIEDER, 2007] gibt es keine genauen epidemiologischen Daten zur Anzahl von Osteoporosepatienten in Österreich. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Umlegung der Prävalenzzahlen von Deutschland auf Österreich rund 740.000 der über 50-jährigen, darunter 617.000 Frauen, an Osteoporose leiden.

Die osteoporosebedingten Gesamtkosten für das Gesundheitssystem werden sich in der Europäischen Union von 40 Milliarden Euro im Jahr 2000 auf 80 Milliarden Euro im Jahre 2050 verdoppeln. Österreich liegt derzeit bei den Kosten für die Versorgung von Hüftgelenksfrakturen europaweit bereits an erster Stelle.

4.3.2 Begriffbestimmungen

Unter Osteoporose wird eine systemische Skeletterkrankung verstanden, durch welche aufgrund einer verringerten Knochenmasse, -struktur und -funktion das Frakturrisiko bzw. die Knochenbrüchigkeit erhöht ist.

Die Stärke eines Knochens ist weiters von seinem Mineralisierungsgrad, der Kollagen- und Matrixqualität und dem Vorhandensein von Mikroläsionen abhängig [KUHL, 2006; BRAENDLE et al., 2005; GENAZZANI et al., 2005].

„Peak Bone Mass“ – Maximale Knochenmasse (Knochendichte)

Unter „Peak bone mass“ (PBM) oder Gipfelknochenmasse wird die maximale Knochenmasse bzw. -dichte verstanden, welche zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr erreicht wird.

Frauen weisen generell eine 25 bis 40% niedrigere PBM auf als Männer.

Die WHO legte 1994 den T-Score, der eine Interpretation der, durch die Osteodensitometrie gemessenen Werte zulässt, fest. Dadurch wurde eine Vereinheitlichung hinsichtlich der Messwerte für die Knochenmasse erzielt (siehe Tabelle 5).

Der T-Score gibt die Abweichung des Messwertes von der mittleren PBM des Referenzkollektivs in Standardabweichungen an.

Tabelle 5: Definition der Osteoporose nach den Messwerten der Osteodensitometrie (DXA-Technik) [BRAENDLE et al., 2005]

T-Score > -1,0	Normalbefund
T-Score ≤ -1,0 bis > 2,5	Niedrigere Knochenmasse/ Osteopenie
T-Score ≤ -2,5	Osteoporose
T-Score ≤ -2,5 plus Fraktur	Schwere Osteoporose

Frauen sind aufgrund einer niedrigeren PBM sowie entsprechender physiologischen Veränderungen während der Menopause weit häufiger von einem Knochenmasseverlust betroffen als Männer (siehe Abbildung 21).

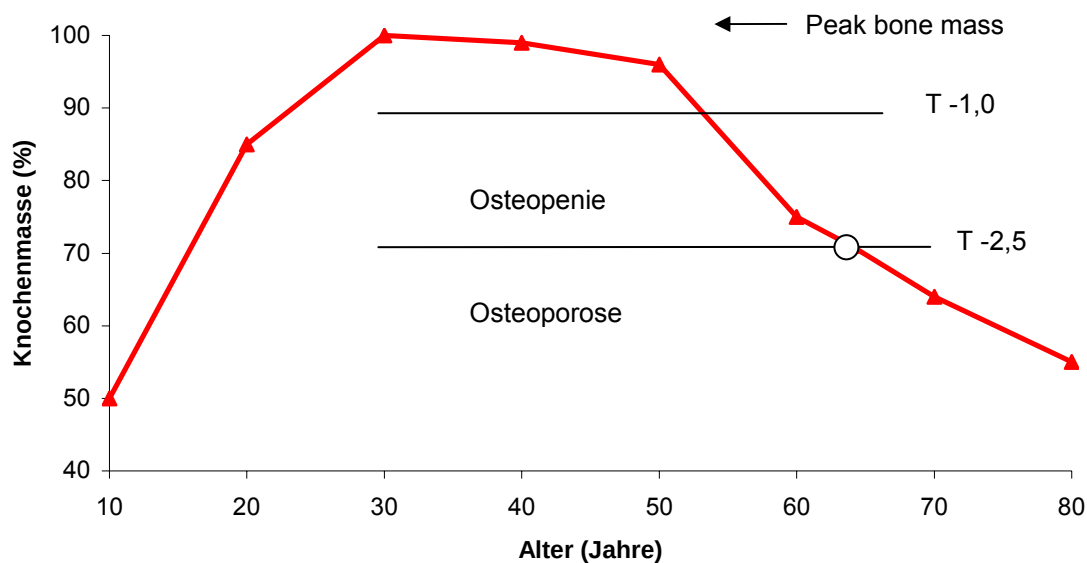


Abbildung 21: Altersabhängiger Verlauf der Knochenmasseentwicklung bei Frauen (ohne postmenopausale Hormonsubstitution) [modifiziert nach KRUSE, 2002]

Knochenmineraldichte

Während es bei der PBM einen geschlechtsabhängigen Unterschied gibt, ist dieser bei der Knochenmineraldichte nicht vorhanden.

Die maximale Knochenmineraldichte wird im Alter von 18 Jahren erreicht und ist für die Architektur und Stabilität des Knochens verantwortlich [BRAENDLE et al., 2005].

Primäre Osteoporose

Die „Primäre Osteoporose“ wird gegliedert in die „Idiopathische juvenile Osteoporose“, eine seltene Form, die zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr auftritt, die „Idiopathische Osteoporose junger Erwachsener“, die zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt vor allem bei Männern auftritt, die „Postmenopausale Osteoporose (Typ 1)“, die durch einen Abfall des körpereigenen Östrogens bedingt ist, und die „Senile (Altersassoziierte) Osteoporose (Typ 2)“, welche durch eine kontinuierliche altersabhängige Abnahme der PBM zustande kommt. In der Prä- bzw. frühen Postmenopause kommt es zu einem beschleunigten Verlust der Knochenmasse (high turnover). In einem Zeitraum von sechs bis

acht Jahren erfolgt ein durchschnittlicher Abbau des trabekulären Knochens um 15 bis 20%, was sich insbesondere in Wirbelfrakturen äußert (Osteoporose Typ 1). In den darauf folgenden Jahren nimmt die Knochenmasse langsam weiter ab (low turnover). Nach etwa 20 Jahren treten in den meisten Fällen Schenkelhalsfrakturen auf (Osteoporose Typ 2). Dabei spielt der Versorgungsstatus von Vitamin D und Kalzium der Patienten eine entscheidende Rolle [KUHL, 2006; BRAENDLE et al., 2005].

Sekundäre Osteoporose

Eine „Sekundäre Osteoporose“ ist bedingt durch metabolische und gastro-intestinale Störungen, maligne und entzündliche Erkrankungen, kann aber auch durch immunologische Ursachen, hereditäre Bindegewebserkrankungen und Inaktivität sowie chronische Behandlung mit Medikamenten verursacht werden [KUHL, 2006].

4.3.3 Rolle von Hormonen im Knochenstoffwechsel

Östrogen

Östrogen spielt eine entscheidende Rolle bei der Normalisierung des Knochen-turnovers. Durch fast ausschließliche Bindung an den Östrogenrezeptor- α hemmt es die Osteoklastenaktivität bzw. fördert deren Zelltod (Apoptose), was zu einer Verringerung der Knochenresorption führt. Gleichzeitig steigert es die Aktivität und hemmt die Apoptose der Osteoblasten [KUHL, 2006; TOBIAS und COMPSTON, 1999].

Calciumregulierende Hormone – Parathormon (PTH), Calcitonin

Störungen im Kalziumhaushalt, welche durch einen langfristigen Mangel an Kalzium, Vitamin D oder einer verringerten Sonnenexposition bedingt sein

können, verursachen einen Anstieg des Parathormons (PTH) (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Dieses stimuliert bei kontinuierlicher Einwirkung die Knochenresorption und hemmt den Knochenaufbau, was in weiterer Folge zu pathologischen Veränderungen des Knochens führt. Während PTH in geringen Dosen den Knochenaufbau steigert, erhöht es in hohen Dosen akut zunächst die renale Kalziumrückresorption, bevor es die Osteoklasten stimuliert.

Calcitonin inhibiert kurzzeitig die Knochenresorption, indem es die renale Kalziumausscheidung steigert und die Aktivität der Osteoklasten hemmt. Dadurch wird vorübergehend die Kalziumkonzentration im Körper gesenkt, jedoch liegt ausreichend Evidenz vor, dass der endogene Calcitoninspiegel kein Determinant für Osteoporose ist [KUHL, 2006; RIEDER, 2006].

Androgene

Ähnlich wie bei einem Östrogendefizit kommt es bei einem Mangel an Androgenen zu einem gesteigerten Knochen-Turnover. Die Abnahme von Androgen tritt meistens mit zunehmendem Alter auf [RIEDER, 2006].

Androgene stimulieren die Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten und unterdrücken die Bildung und Differenzierung von Osteoklasten. Somit sind sie für die PBM und für die Knochenmineralisierung entscheidend [KUHL, 2006].

Gestagene (Progesteron)

Die Evidenzlage hinsichtlich des Einflusses von Progesteron auf die Knochenmodellierung ist bislang noch sehr widersprüchlich.

In Bezug auf Progesteron wird eine Interaktion mit den Glucokortikoid-rezeptoren vermutet, wodurch es in der Lage sein soll, als Antagonist oder schwacher Agonist bei der weiblichen Reproduktivität zu wirken [RIEDER, 2006; CHABBERT-BUFFET et al., 2005].

Wachstumshormon (GH) und Insulin- Like Growth Faktor (IGF)

Mit steigendem Alter verringert sich die Sekretion von GH, IGF und IGF-Binding Protein. Jedoch ist diese Abnahme für die Entstehung einer Osteoporose weitgehend unbedeutend [RIEDER 2006].

Lokale Cytokine und Prostaglandine

Es wird vermutet, dass das Knochenwachstum lokalen Regulatoren der Knochenzellen, welche im Knochenmark oder in den Knochenzellen produziert werden, unterliegt. Dazu werden Interleukine, der Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha, Prostaglandin E₂, Colony Stimulating Factor (CSF)-I, Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF) und Wachstumsfaktoren wie IGF-I, Transforming Growth Factor (TGF)-beta, Fibroblast Growth Factor und Parathormon Related Protein (PTHrP) gezählt [RAISZ und RODAN, 2006].

4.3.4 Einfluss von Sojaisoflavonen auf die Knochenmineraldichte, die Knochenresorption und -formation

Sowohl der Wirkmechanismus zur Steigerung der Knochenmineraldichte, als auch die biochemischen Vorgänge der Knochenresorption und -formation in Bezug auf eine Soja- bzw. Isoflavonaufnahme sind bislang noch weitgehend unzureichend erforscht.

Isoflavone binden mit einer geringeren Affinität als das endogen gebildete 17 β -Östradiol an die Östrogenrezeptoren und sind dadurch in der Lage, die Östrogenaktivität, welche einen wichtigen Einfluss auf die Knochengesundheit hat, zu stimulieren [MAEKELAE et al., 1994].

Östrogenrezeptoren wurden u.a. auch in Osteoblasten gefunden, wodurch Isoflavone mitunter eine Veränderung in der Produktion einiger Knochenproteine via Östrogenrezeptorsignalweg bewirken können [DANG und LOWIK, 2005].

Humanstudien deuten darauf hin, dass Sojaproteinisolate mit Isoflavonen den Knochenaufbau entscheidend steigern können, indem sie die knochen-spezifische Alkaline-Phosphatase Synthese stimulieren [ARJMANDI et al., 2005; DALAIS et al., 2003]. Während der Knochenmodellierung produzieren die Osteoblasten die Alkaline-Phosphatase (BAP). Dies ist ein nicht kollagenes Protein, welches den biochemischen Marker für den Knochenaufbau (Formation) darstellt [GOMEZ et al., 1995].

Weiters besitzen Sojaisoflavone die Eigenschaft das urinäre Deoxypyridinolin (Dpyr) zu hemmen, was zu einer Senkung der Knochenresorption führt.

Darüber hinaus werden der urinäre Calciumverlust und die Sekretion von Calcitonin, das die Knochenresorption unterdrückt, im Zusammenhang mit den Knochenbiomarkern diskutiert [KURZER und XU, 1997].

4.3.5 Einfluss von Soja und seinen Inhaltsstoffen bei peri- und postmenopausaler Osteoporose

Bislang ist die Datenlage über die positive Wirkungsweise von Soja und seinen Inhaltsstoffen in Bezug auf die Knochengesundheit, welche sich von leichten Veränderungen bis moderaten Anstiegen in der Knochen(mineral)dichte zeigt, noch widersprüchlich.

Obwohl die Compliance von Hormonersatztherapien („Hormone releasing therapies“, HRT) bei menopausalen Beschwerden und den daraus resultierenden Folgeerkrankungen, unter die auch die Osteoporose fällt, schlecht ist und durch groß angelegte Studien zahlreiche Nebeneffekte, wie die Risikoerhöhung von kardiovaskulären Erkrankungen und Brustkrebs bekannt sind, ist die Inanspruchnahme von HRTs bei westlichen Frauen noch immer weit verbreitet.

In der „Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS)“ [CAULEY et al., 2001], welche über einen Zeitraum von vier Jahren bei postmenopausalen Frauen mit HRT den Knochauf- und -abbau untersuchte, konnte keine

signifikante Senkung von Hüftfrakturen bzw. eine positive Wirkung dieser Therapie auf die Knochengesundheit festgestellt werden.

In der „Women's health initiative study“ (WHI) [WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS, 2002], welche ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer HRT und dem Frakturrisiko untersuchte, zeigte sich ein Rückgang an Frakturen um 24% und osteoporotische Frakturen sanken nach der Behandlung mit Östrogen und Progestin um weitere 23%.

Im Süd-Ost asiatischen Raum treten osteoporoseabhängige Frakturen deutlich geringer auf als in der westlichen Bevölkerung, da Soja (bzw. damit zugeführte Isoflavone) zu den Standardlebensmitteln zählt und die Aufnahme ca. zehn bis 20-fach höher ist als bei Kaukasierinnen.

Studien berichten über eine signifikant positive Korrelation zwischen der Sojaprotein- und Isoflavonaufnahme und dem Knochenstoffwechsel in diesen Ländern [MEI et al., 2001; HORIUCHI et al., 2000].

In einer Metaanalyse von MA et al. [2008a], wurden zehn randomisierte Kontrollstudien mit insgesamt 608 Studienteilnehmern bewertet, um die unterschiedliche Datenlage über den Einfluss einer Soja- bzw. Isoflavonaufnahme auf die Knochenmineraldichte („Spine bone mineral density“, SBMD) und -gehalt („Spine bone mineral content“, SBMC) der Wirbelsäule, zusammenzufassen.

Dabei wurde darauf geachtet, dass nur Frauen an der Studie teilnahmen, jeweils eine Kontrollgruppe in den Studiendesigns vorhanden war, das Studienkollektiv sich einer mindestens dreimonatigen Aufnahme von Sojaprodukten oder Isoflavonen unterzogen hatte und als Index für die Knochenmasse die SBMD oder der SBMC der Wirbelsäule gemessen wurde.

Weiters gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den zusammengefassten Gruppen hinsichtlich des Alters, des Body-Mass-Index, der Knochenmineraldichte und des Knochenmineralgehalts der Wirbelsäule. Alle Studienteilnehmer mussten gesund sein und durften sich keiner anderen Osteoporosetherapie vor und während des Studienverlaufs unterziehen.

Sieben Studien verwendeten isoliertes Sojaprotein mit Isoflavonen, die restlichen gebrauchten Isoflavontabletten. Die Isoflavonaufnahme bewegte sich zwischen den Studien zwischen 4,4 und 150 mg pro Tag und die Studiendauer lag zwischen drei (eine Studie) und 24 Monaten (drei Studien).

Sieben Studien wurden an Kaukasierinnen durchgeführt, drei an Asiatinnen und acht Studien untersuchten die Effekte bei postmenopausalen Frauen (siehe Tabelle 6).

Die Zusammenfassung der zehn Studien ergab eine signifikante Erhöhung der SBMD der Wirbelsäule um 20,6 mg/ cm² in der Interventionsgruppe.

Es zeigte sich, dass nur Studien mit einer isolierten Sojaproteinintervention mit Isoflavonen signifikante Ergebnisse auf die Knochengesundheit erzielen. Dies erklärt sich wahrscheinlich durch vorliegende synergistische Effekte zwischen Isoflavonen und anderen Sojakomponenten.

Bei Ausschluss von Studien mit einer Isoflavonaufnahme unter 90 mg pro Tag, stieg das Signifikanzniveau hinsichtlich der SBMD an, was den Dosiseinfluss der aufgenommenen Isoflavonmenge unterstreicht.

Studien, die eine Dauer von mindestens sechs Monaten aufwiesen, ergaben gesamt gesehen einen signifikanten Effekt auf die SBMD.

Während bei Kaukasierinnen die Isoflavonaufnahme zu einem signifikanten Anstieg der SBMD führte, war dies bei Asiatinnen nicht der Fall. Der Grund hierfür liegt vermutlich in der sojareichen asiatischen Kost, welche die Wirkung von zusätzlichen Sojasupplementen vermutlich überdeckt. Darüber hinaus dürfte auch hier die synergistische Wirkung von anderen Sojabestandteilen in der Nahrung eine entscheidende Rolle spielen.

Tabelle 6: Charakteristika von zehn randomisierten Kontrollstudien zur Isoflavonaufnahme bei peri- und postmenopausalen Frauen [modifiziert nach MA et al., 2008a]

Studienkollektiv	Dauer (in Monate)	Supplementierung und Dosierung pro Tag	Literatur
69 perimenopausale Kaukasierinnen	6	ISP-I: SP mit IF 4,4mg/d ISP-II: SP mit IF 80,4mg/d KG: Placebo	ALEKEL et al. [2000] (1)
28 perimenopausale Kaukasierinnen	12	ISP: SP mit IF 90mg/d KG: Placebo	ANDERSON et al. [2002] (2)
62 postmenopausale Kaukasierinnen	12	ISP: SP mit IF 60mg/d KG: Placebo	ARJMANDI et al. [2005] (3)
19 postmenopausale Kaukasierinnen	6	ISP: SP mit IF 110mg/d KG: Placebo	HARKNESS et al. [2004] (4)
175 postmenopausale Kaukasierinnen	12	ISP: SP mit IF 99mg /d KG: Placebo	KREIJKAMP-KASPERS [2004] (5)
45 postmenopausale Kaukasierinnen	24	ISP: SP mit 76,0mg/d KG: Placebo	LYDEKING-OLSEN et al. [2004] (6)
66 postmenopausale Kaukasierinnen	6	ISP-I: SP mit IF 55,6mg/d ISP-II: SP mit IF 90mg/d KG: Placebo	POTTER et al. [1998] (7)
21 postmenopausale Asiatinnen	3	IF: 61mg/d KG: Placebo	UESUGI et al. [2003] (8)
87 postmenopausale Asiatinnen	6	IF-I: 84mg/d IF-II: 126mg/d KG: Placebo	YI et al. [2004] (9)
40 postmenopausale Asiatinnen	6	IF-I: 60mg/d IF-II: 90mg/d IF-III: 150mg/d KG: Placebo	GAO et al. [2006] (10)

ISP= Isoflavon-Sojaproteingruppe, ISP-I= Isoflavon-Sojaproteingruppe I, ISP-II= Isoflavon-Sojaproteingruppe II,
KG= Kontrollgruppe, IF-I= Isoflavongruppe I, IF-II= Isoflavongruppe II, IF-III= Isoflavongruppe III

Tabelle 7: Untersuchung der Untergruppen hinsichtlich des Einflusses von Isoflavonen auf die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule [MA et al, 2008a]

Outcome (Untergruppen)	Anzahl von Studien	Anzahl von Studien- teilnehme rn	Behandlungs- ergebnis auf SBMD (mg/cm ²)*	p-Wert / Signifikanz
<i>Interventionsform</i>				
Isofavontabletten	8,9,10	148	18,2	0,99
Isoliertes SP	1,2,3,4,5,6,7	460	21,3	0,92/ sign.
<i>Isoflavonaufnahme</i>				
<90	1,3,6,7,8,9,10	318	6,6	1,00
≥90	2,4,5,7,9,10	352	28,5	0,99/ sign.
<i>Untersuchungszeitraum (Monate)</i>				
=6	1,4,7,9,10	277	27,0	0,99/ sign.
>12	2,3,5,6	310	4,2	0,96
<i>Rasse</i>				
Asiaten	8,9,10	148	18,2	0,99
Kaukasier	1,2,3,4,5,6,7	460	21,3	0,92/ sign.
<i>Menopausaler Status</i>				
Perimenopause	1,2	97	7,0	0,99
Postmenopause	3,4,5,6,7,8,9,10	511	22,4	0,98/ sign.

SBMD= „Spine bone mineral density“ (Knochenmineraldichte der Wirbelsäule); sign. = statistisch signifikant

Eine Betrachtung der Studien, die bei postmenopausalen Frauen den Einfluss von Isoflavonen auf die SBMD untersuchten, ließ einen schwach stärkeren Effekt erkennen als bei premenopausalen Frauen.

Weiters zeigten sechs Studien, die ebenfalls auf SBMC untersuchten, einen durchschnittlichen Unterschied von 0,93 g in der SBMC zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen (siehe Tabelle 7).

Eine weitere Metaanalyse von MA et al. [2008b] untersuchte anhand von neun randomisierten Kontrollstudien den Einfluss von Sojaisoflavonen entweder auf das urinäre Deoxypyridinolin (Dpyr), welches einen Knochenresorptionsmarker darstellt, oder auf die knochenspezifische Serum-Alkaline-Phosphatase (BAP), welche beim Knochenaufbau eine entscheidende Rolle spielt.

Zu den Studienkriterien zählten neben der Teilnahme von ausschließlich weiblichen Probanden auch die Aufnahme von Sojaprodukten oder -isoflavonen von mindestens vier Wochen, das Vorhandensein einer Kontrollgruppe und die Analyse der Knochenbiomarker Dpyr und BAP. Es wurde darauf geachtet, dass keine signifikanten Unterschiede in Alter, Body-Mass-Index, urinärer Isoflavon- und Dpyr-Exkretion oder BAP im Serum zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vorlagen.

Tabelle 8: Charakteristika von neun randomisierten Kontrollstudien zur Isoflavonaufnahme bei peri- und postmenopausalen Frauen [modifiziert nach MA et al., 2008b]

Studienkollektiv	Dauer (in Monate)	Supplementierung und Dosierung pro Tag	Literatur
42 Postmenopausale Frauen	12	ISP: SP 40g/d, IF: 88,4mg/d KG: Milchprotein 40g/d	ARJMANDI et al. [2003] (1)
62 Postmenopausale Frauen	48	ISP: SP 25g/d, IF: 60mg/d KG: Placebo	ARJMANDI et al. [2005] (2)
28 Postmenopausale Frauen	16	ISP: SP 25g/d, IF: 41,9mg/d KG: Placebo	BROOKS et al. [2004] (3)
78 Postmenopausale Frauen	12	ISP: SP 40g/d, IF: 188mg/d KG: Placebo	DALAIS et al. [2003] (4)
60 Postmenopausale Frauen	48	IF: Genistein 54mg /d KG: Placebo	MORABITO et al. [2002] (5)
67 Perimenopausale Frauen	4	IF: 40mg/d KG: Placebo	MORI et al. [2004] (6)
56 Postmenopausale Frauen	12	IF: 114mg/d ISP-II: SP mit IF 90mg/d KG: Placebo	NIKANDER et al. [2004] (7)
23 Perimenopausale Frauen	4	ISP: IF 61,8mg/d KG: Placebo	UESUGI et al. [2002] (8)
40 Postmenopausale Frauen	10	IF: 37,3mg/d KG: Placebo	YAMORI et al. [2002] (9)

ISP= Isoflavonprotein, IF= Isoflavon, SP= Sojaprotein, KG= Kontrollgruppe

Auch in dieser Metaanalyse mussten die Studienteilnehmer ohne gesundheitliche Beschwerden sein (siehe Kapitel 4.3.6) und durften sich keiner anderen Osteoporosetherapie vor und während des Studienverlaufs unterziehen.

Fünf Studien verwendeten isoliertes Sojaprotein mit Isoflavonen, die anderen zogen Isoflavontabletten zur Intervention heran.

Die Isoflavonaufnahme lag zwischen 37,3 und 118 mg pro Tag und die Studiendauer variierte von vier bis 48 Wochen.

Sechs Studien wurden an Kaukasierinnen und drei Studien an Asiatinnen durchgeführt.

Bei sieben von neun Studien umfasste das Studienkollektiv postmenopausale Frauen.

Darüber hinaus wurden bei dieser Metaanalyse für die Erfassung der Ernährungsgewohnheiten auch ein „Food Frequency Questionnaire“ und ein drei Tage Ernährungsprotokoll durchgeführt (siehe Tabelle 8).

Die Zusammenfassung der neun Studien zeigte, dass durch die Aufnahme von Isoflavonen eine signifikante Senkung des urinären Dpyr um -2,08 nmol/ mmol (wodurch eine Hemmung der Knochenresorption herbeigeführt wurde), erzielt werden kann.

Drei Studien ergaben keinen signifikanten Effekt von Sojaisoflavonen auf den Knochenmetabolismus, wohingegen sechs Studien auf einen positiven Einfluss hinwiesen. Diese Diskrepanz entsteht durch die Verwendung unterschiedlicher Isoflavonformen (Aglykone oder Glykoside), die Nichtberücksichtigung der Equolbildung bei den Studienteilnehmern, den vermutlichen Synergismus zwischen Isoflavonen und anderen Sojabestandteilen und durch die teils geringe Studienkollektivgröße.

Nach Ausschluss der Studie von MORABITO et al. [2002], die verglichen mit den anderen Studien größere Unterschiede aufwies, war die regelmäßige Isoflavongabe nach wie vor mit einem signifikanten Abfall (-1,22 nmol/mmol) von Dpyr assoziiert.

Die Verwendung von isoliertem Sojaprotein mit Isoflavonen ergab bei fünf Studien keine signifikante Senkung des Dpyr.

Einige Studien verdeutlichen, dass Untersuchungen unter 12 Wochen für das Auftreten eines eindeutigen Effekts von Sojaisoflavonen auf die Knochengesundheit (obwohl jener noch immer durch eine signifikante Erniedrigung von Dpyr gekennzeichnet war) nicht ausreichen [UESUGI et al., 2002; YAMORI et al., 2002]. Weiters gab es bei Asiatinnen eine signifikante Reduktion des urinären Dpyr, während bei Kaukasierinnen kein Effekt durch Isoflavonaufnahme sichtbar war.

Postmenopausale Frauen hatten eine schwach höhere Abnahme des Dpyr als perimenopausale Frauen (siehe Tabelle 9).

Fünf Studien, die ebenfalls die BAP-Werte untersuchten, zeigten einen signifikanten Anstieg von 1,48 µg/ l im Serum, was gleichbedeutend mit einem positiven Einfluss auf den Knochenaufbau ist.

Tabelle 9: Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses von Isoflavonen auf den Knochenresorptionsmarker Deoxypyridinolin (Dpyr) [MA et al, 2008b]

Outcome (Untergruppen)	Anzahl von Studien	Anzahl von Studienteilnehmern	Behandlungs- Ergebnis auf Dpyr (nmol/mmol)*	p-Wert / Signifikanz
<i>Interventionsform</i>				
Isofavontabletten	5,6,7,9	199	-4,59	<0,05/ sign.
Isoliertes SP	1,2,3,4,8	233	-0,23	0,45
<i>Isoflavonaufnahme</i>				
≤90	1,2,3,5,6,8,9	298	-2,34	<0,05/ sign.
>90	4,7	134	-1,20	0,49
<i>Untersuchungszeitraum (Monate)</i>				
≤12	1,4,6,7,8,9	282	-2,03	0,71/ sign.
>12	2,3,5	150	-3,36	<0,05
<i>Rasse</i>				
Asiaten	6,8,9	106	-2,79	0,56/ sign.
Kaukasier	1,2,3,4,5,7	326	-2,03	<0,05
<i>Menopausaler Status</i>				
Perimenopause	6,8	66	-1,50	0,88
Postmenopause	1,2,3,4,5,7,9	366	-2,47	<0,05/ sign.

Dpyr= Deoxypridin

Grundsätzlich zeigte die Metaanalyse, dass eine signifikante Hemmung der Knochenresorption bzw. Stimulierung des Knochenaufbaus speziell bei postmenopausalen Frauen vorliegt, und dass diese vorteiligen Effekte auch bei Isoflavongaben unter 90 mg pro Tag und bei einer Studiendauer unter 12 Wochen beobachtet werden konnten.

4.3.6 Einfluss von Risiko- und Lebensstilfaktoren auf den Knochenstoffwechsel

Da das Krankheitsbild der Osteoporose nicht immer mit dem Auftreten von Frakturen einhergeht, sind das Vorhandensein von zusätzlichen Risiko- und Einflussfaktoren und die Einbeziehung der Lebensumstände entscheidend bei der Erstellung der Diagnose.

Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen neben einer bereits vorangegangenen Fraktur bzw. familiärer Prädisposition, das Alter, juvenile Zyklusstörungen, ein Östrogenmangel und zahlreiche Lebensstilfaktoren, wie eine gesunde Ernährung, Genussmittelabusus, körperliche Aktivität, eine langfristige Gewichtsreduktion in der Postmenopause oder ein schlechter Gesundheitszustand. Auch zahlreiche Erkrankungen und Therapien können das Krankheitsbild der Osteoporose verschlechtern (siehe Tabelle 10) [KANIS und McCLOSKEY, 1998].

Bei zwei Risikofaktoren und niedriger Knochendichte steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Oberschenkelfraktur zu erleiden, um das Doppelte, bei fünf Risikofaktoren tritt trotz hoher Knochendichte eine Risikoerhöhung um das zehnfache auf und bei niedriger Knochendichte sogar um das 27-fache [ZIEGLER, 2002].

Eine adäquate Aufnahme von Kalzium und Vitamin D ist für die Aufrechterhaltung der Knochengesundheit besonders wichtig.

Die Kalziumbilanz stellt im optimalen Fall ein Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau her. Bei einer positiven Kalziumbilanz wird der Knochenabbau verlangsamt und der Knochenaufbau gesteigert, wohingegen eine dauerhafte Unterversorgung mit Kalzium eine negative Bilanz bewirkt und ein vermehrter Knochenabbau in Osteoporose endet.

Neben der Aufnahme von Vitamin D und dem Alter wird die Bioverfügbarkeit von Kalzium auch durch eine erhöhte Speisesalzaufnahme, exzessiven Alkoholabusus, Störungen im Säure-Basen-Gleichgewicht und durch eine proteinreiche Kost (tierisches Protein), welche eine gesteigerte Kalziumausscheidung über den Urin bewirkt, beeinflusst [WORLD HEALTH ORGANIZATION/ FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2004].

Laut „Österreichischem und Wiener Ernährungsbericht“ [ELMADFA et al., 2005; ELMADFA et al., 2003] liegt die durchschnittliche Kalziumaufnahme von erwachsenen Frauen in Österreich allerdings um 10% unter den Empfehlungen. Die Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels fand zusätzlich heraus, dass ein Viertel der österreichischen Erwachsenen eine deutliche Unterversorgung an Vitamin D aufweist.

In einer Studie von LANOU et al. [2005] hatte weder eine hohe Aufnahme von Milch- und Milchprodukten, noch eine hohe Gesamtzufuhr von Calcium aus Lebensmitteln in Kombination mit einer hohen Proteinaufnahme einen länger anhaltenden positiven Einfluss auf den Knochenmetabolismus von Kindern und Jugendlichen.

Der Zusammenhang zwischen einer hohen Proteinaufnahme und einer gesteigerten Kalziumausscheidung ist jedoch noch heftig umstritten, und die Datenlage ist diesbezüglich noch sehr widersprüchlich.

Neben Kalzium spielt auch Vitamin D eine wichtige Rolle in der Kalzium-Homöostase, welche entscheidend für die Knochenmineralisierung ist. Weiters reguliert Vitamin D die Transkription einer Reihe von Vitamin D- abhängigen Genen, die für die Bildung von kalziumbindenden Proteinen in intestinalen Zellen sowie für die Umwandlung von Osteocalcin in Osteoblasten zuständig sind.

Tabelle 10: Risikofaktoren für die Entwicklung einer manifesten Osteoporose [KUHL, 2006]

• Bestehende osteoporotische Frakturen • Größenabnahme > 4cm • Unterversorgung mit Kalzium und Vitamin D • Diabetes Mellitus Typ 1 • Chronische neurologische Erkrankungen • Primärer Hypogonadismus • Längerfristige sekundäre Amenorrhoe • Untergewicht (BMI < 19kg/m²) • Längerfristige Gewichtsreduktion (> 5%) • Geringe körperliche Belastung • Längerfristige Immobilisierung • Schlechter Gesundheitszustand • Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen • Körperbehinderung	• Hohe Phosphatzufuhr • Belastende Familienanamnese • Vermindertes Seh- und Hörvermögen • Klimakterium • Alter über 70 Jahre • Östrogenmangel • Späte Menarche • Frühe Menopause • Östrogenmangel • Hochleistungssport • Anorexia nervosa • Hyperprolaktinämie • Übermäßiger Kaffee- und Alkoholkonsum • Rauchen	• Primärer Hyperparathyreoidismus • Hypercorticoismus (z.B. Morbus Cushing) • Langfristige Glukokorticoid-Therapie • Chemotherapie • Hochdosierte Thyroxintherapie • Immunsuppression • Therapie mit Antikonvulsiva • Hyperthyreose • Langfristige Heparintherapie • hGH-Mangel • Erhöhtes Sturzrisiko • Therapie mit GnRH-Anaoga • Nullparität
--	---	---

4.3.7 Empfehlung zur Isoflavonaufnahme in der Osteoporoseprävention

Zur Erhaltung der Knochengesundheit und Osteoporoseprävention spricht die derzeitige Datenlage für eine Aufnahme von isoliertem Sojaprotein mit Isoflavonen und nicht von Sojanahrungsmitteln als solche, da Synergismen zwischen den einzelnen Sojabestandteilen diskutiert werden.

BRANCA et al. [2003] sprechen in ihrem Review eine Empfehlung von 90 mg Isoflavon pro Tag aus, um einen positiven Effekt auf den Knochenmetabolismus zu erzielen.

Diese Feststellung wird auch in der Metaanalyse von MA et al. [2008a], bei welcher nach Ausschluss von Studien mit einer Isoflavonintervention unter 90 mg pro Tag ein signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte beobachtet wurde, bestätigt (siehe Kapitel 4.3.5).

POTTER et al. [1998] untersuchten den Einfluss auf die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule bei moderater (56 mg/ Tag) und hoher (90 mg/ Tag) Isoflavonaufnahme und fanden heraus, dass nur die hohe Aufnahme vor Knochenabbau schützt.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie deuten darauf hin, dass Sojasupplemente mit hohen Isoflavonendosen (118 mg/ Tag) keinen östrogenen Effekt auf die Marker der Knochenresorption (Deoxypyridinolin) ausüben [DALAIS et al., 2003]. Dies lässt einen dosisabhängigen biphasischen Effekt auf den Knochenmetabolismus vermuten, wobei die Osteogenese bei niedrigen Dosen stimuliert und bei hohen Dosen gehemmt wird [DANG und LOWIK, 2005].

Hinsichtlich einer effektiven Dauer der Isoflavonaufnahme ist die Evidenzlage bislang widersprüchlich.

Je nach Interventionsziel (Erhöhung der Knochenmineraldichte oder Einfluss auf Knochenresorption und -formation) werden Einnahmeempfehlungen von sechs Monaten [MA et al., 2008b; HARKNESS et al., 2004; ALEKEL et al., 2000; POTTER et al., 1998] bis zu mindestens einem Jahr [MA et al., 2008a] angegeben, um einen adäquaten protektiven Effekt zu beobachten.

Darüber hinaus ist auch das Alter ein entscheidender Faktor für die präventiven Eigenschaften von Isoflavonen auf die Knochen.

Studien weisen darauf hin, dass eine Isoflavonaufnahme bei postmenopausalen Frauen mäßig bessere Erfolge auf den Knochenmetabolismus erzielt als bei perimenopausalen Frauen und dass postmenopausale Frauen mit einer Hormonersatztherapie schlechter hinsichtlich Knochenauf- und -abbau abschneiden als Frauen ohne diese Behandlung [MA et al., 2008a, MA et al, 2008b; ANDERSON et al., 2002; MEI et al., 2001].

Die Equolbildung ist ferner ein bedeutendes Kriterium für die Aufnahme und Wirkung von Sojaisoflavonen im menschlichen Körper (siehe Kapitel 3.1).

SETCHELL et al. [2002] stellten die Hypothese auf, dass die Equolproduktion der Schlüssel zur klinischen Wirkungsweise von Isoflavonen in verschiedenen Geweben einschließlich den Knochen ist.

Die Equolbildung wurde bislang erst in wenigen Studien zur Knochengesundheit berücksichtigt. LYDEKING-OLSEN et al. [2004] erfassten bei ihrer Studie mit zweijähriger Sojamilchintervention, dass die Knochenmineraldichte und der Knochenmineralgehalt bei Equolbildnern stärker anstiegen als bei Non-Producern.

4.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen mit mehr als 30.000 Sterbefällen pro Jahr die Haupttodesursache in Österreich dar [STATISTIK AUSTRIA, 2007c].

Um der hohen Prävalenzrate dieser Erkrankung entgegenzuwirken, wurde in den letzten Jahren neben zahlreichen Gesundheitskampagnen auch vermehrt der Zusammenhang zwischen einer hohen Soja- bzw. Isoflavonaufnahme und dem Herz-Kreislaferkrankungsrisiko (bedingt durch die vergleichsweise niedrige Inzidenzrate im asiatischen Raum) untersucht.

Darüber hinaus beschäftigte sich auch die Food and Drug Administration (FDA) mit dem Einfluss von Sojabestandteilen auf die Herzgesundheit und gab 1999 einen Health Claim heraus, bei dem eine Empfehlung von 25 g Sojaprotein in Kombination mit einer gesunden, cholesterinarmen Ernährung zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen ausgesprochen wurde (siehe Kapitel 4.4.6).

4.4.1 Epidemiologie

Trotz des altersstrukturbedingten Rückgangs der durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingten Sterberate beeinflussen Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems nach wie vor das Ausmaß der Gesamtsterblichkeit in Österreich entscheidend (siehe Abbildung 22).

Im Jahr 2007 verstarben in Österreich 32.864 Menschen bzw. 44% an Herz-Kreislaferkrankungen (19.466 Frauen und 13.398 Männer).

Da kardiovaskuläre Erkrankungen meist erst im hohen Alter zum Tode führen und Frauen eine höhere Lebenserwartung aufweisen als Männer, sterben diese statistisch gesehen auch häufiger an den Folgen dieser Erkrankung.

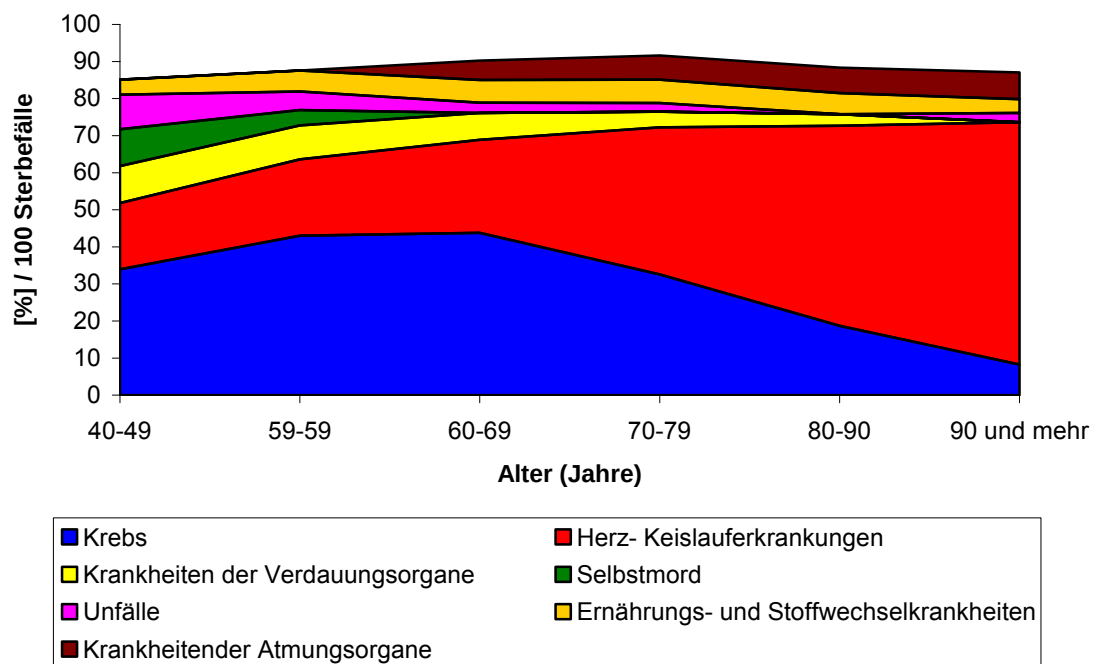


Abbildung 22: Prozentuale altersstrukturierte Verteilung der Todesursachen in Österreich [STATISTIK AUSTRIA, 2007b]

Wie bei der Gesamthäufigkeit konnte auch bei den Krankheiten innerhalb der Gruppe der Herz-Kreislaufferkrankungen in den letzten Jahren ein abnehmender Trend beobachtet werden.

So wiesen Herzinfarkte eine altersstandardisierte Mortalitätsreduktion von 45,3% und ischämische Herzkrankheiten und Hirngefäßkrankheiten von 32 bzw. 53,8% auf.

Dennoch verstarben 2007 5.744 Menschen (7,7%) an Herzinfarkt, 15.093 an ischämischen Herzerkrankungen (20,2%) und 5.423 an Hirngefäßkrankungen (7,3%), wodurch Österreich europaweit betrachtet eher schlecht abschneidet. Während in Frankreich von 100.000 Menschen nur 7% an koronaren Herzkrankheiten sterben, sind dies in Österreich 20% [SCARBOROUGH, 2008].

4.4.2 Begriffbestimmungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Unter kardiovaskulären Erkrankungen versteht man im weiteren Sinne Beschwerden des Herz-Kreislaufsystems, wozu die Gesamtheit der krankhaften Veränderungen am Herzen und der Blutgefäße zählt.

Im engeren Sinn sind Herzkranzgefäßkrankheiten, Herzinfarkt, Schlaganfall, Bluthochdruck (Hypertonie), Atherosklerose und Venenerkrankungen, wie venöse Gefäßverschlüsse (Thrombosen) in dem Begriff „kardiovaskuläre Erkrankungen“ inkludiert [REICHE, 2003; DIERKES, 1999].

Koronare Herzerkrankungen

Koronare Herzerkrankungen stellen einen Sammelbegriff für Krankheitsbilder dar, denen die Arteriosklerose der Herzkranzgefäße zu Grunde liegt und sind ein Teil der kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Arteriosklerose ist bedingt durch eine Arterienverkalkung, die sich in einer fortschreitenden Degeneration der Gefäßwände mit Veränderungen wie Elastizitätsverlust, Verhärtungen und Verengungen durch atherosklerotische Plaques äußert.

Atherosklerose ist eine sich chronisch entwickelnde herdförmige (= Plaques) Veränderung der mesenchymalen Intima und der inneren Schichten der Media der Arterienwand [REICHE, 2003; DIERKES, 1999].

4.4.3 Hypcholesterinämische Wirkung von Sojaprotein und Isoflavon

In den letzten Jahren beschäftigten sich vermehrt Studien mit der Frage, ob die Aufnahme von Sojaprotein einen hypocholesterinämischen Effekt beim Menschen hat.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass ein erhöhter Konsum von tierischem Protein mit dem verstärkten Auftreten von koronaren Herzkrankungen positiv korreliert und dass ein Austausch von tierischem Protein gegen pflanzliches die Plasmalipide beim Menschen deutlich verringern kann.

Drei Metaanalysen [SACKS et al., 2006; ZHAN und HO, 2005; ANDERSON et al., 1995] untersuchten bislang den Einfluss einer Sojaprotein- bzw. Isoflavonaufnahme auf die Plasmakonzentration an Gesamtcholesterin, Low density lipoprotein (LDL)- Cholesterin, High density lipoprotein (HDL)- Cholesterin und Triglyceriden beim Menschen.

Die unterschiedlichen Effekte von tierischem und pflanzlichem Protein auf die Blutlipide sind vermutlich auf deren unterschiedliches Aminosäurenmuster zurückzuführen [YOUNG, 1991; SANCHEZ und HUBARD, 1991]. Weiters wird angenommen, dass nicht nur alleinig Sojaprotein, sondern auch die enthaltenen Isoflavone für die beobachtete gesundheitsfördernde Wirkung verantwortlich sind [SACKS et al., 2006].

4.4.3.1 Wirkung von isoliertem Sojaprotein mit natürlich enthaltenem

Isoflavon

Die American Heart Association führte 2006 eine Metaanalyse von 22 randomisierten Studien durch.

Dabei wurde die Aufnahme von isoliertem Sojaprotein mit natürlich enthaltenen Isoflavonen mit der Zufuhr von Milch-, Weizen- und gemischtem tierischen Protein verglichen bzw. der Einfluss der unterschiedlichen Proteine auf die Lipoproteinkonzentrationen im Blut beschrieben.

Die Sojaproteindosen in den Studien variierten zwischen 25 und 133 g pro Tag und der Anteil an Isoflavonen betrug zwischen 40 und 318 mg pro Tag.

Die LDL-Cholesterinwerte verringerten sich durch die Gabe von isoliertem Sojaprotein mit Isoflavonen (teils signifikant) in fast allen Studien um durchschnittlich 3%.

Tabelle 11: Einfluss von Sojaprotein mit Isoflavonen auf das Lipidprofil [modifiziert nach SACKS et al., 2006]

Literatur	n, Dauer	Typ, Design	Alter	Dosis	Basis- TC(mg/dl)	TC %	LDL %	HDL %	TG %
WEST et al. [2005]	32, 6 WO	M,F, HC,X,DB	58	ISP 25g IF 90mg vs MP	250	↑1(NS)	0	↑1(NS)	↑5(NS)
KREIJKAMP- KASPERS et al. [2004]	88, 12WO	F,HC PG,DB	67	ISP 26g IF 99mg vs MP	240	↑2(NS)	↑4(NS)	↑3(NS)	↓8(NS)
STEINBERG et al. [2003]	28, 6 WO	F,NI, X,DB	55	ISP 25g IF 107mg vs MP	190	↓4(NS)	↓3(NS)	↓7(NS)	↑6(NS)
CUEVAS et al. [2003]	18, 4 WO	F,HC, X,DB	59	ISP 40g IF 80mg vs CAS	285	↓1(NS)	0	↑4(NS)	↓15(NS)
BLUM et al. [2003]	24, 6 WO	F,HC X,DB	55	ISP 25g IF 85mg vs MP	270	↑1(NS)	↑4(NS)	↓4(NS)	↓1(NS)
DALAIS Et al. [2003]	38, 12WO	F,HC, PG,DB	60	ISP 40g IF 118mg vs CAS	236	↓4(NS)	↓ 6*	↑7(NS)	↓ 26*
JENKINS et al. [2002]	41, 4 WO	M,F, HC,X	62	ISP 50g IF 73mg vs MP/EP	260	↓ 4*	↓ 6*	↑2(NS)	↑2(NS)
TONSTAD et al. [2002]	30, 16WO	M,F, HC,PG	52	ISP 30-50g IF 111-185mg vs CAS	270	↓ 4*	↓ 5*	↑3(NS)	↓3(NS)
MEINERTZ et al. [2002]	12, 32d	M,F, NI,X	30	ISP 133g IF 318mg vs CAS	164	↑8(NS)	↓2(NS)	↑ 10*	↑12(NS)
LICHTENSTEIN et al. [2002]	42, 6 WO	M,F X	63	F: ISP 55g/ IF 108mg M: ISP 71g/ IF 139mg vs MP/FP	236 280	↑1(NS) ↓ 7*	↑4(NS) ↓ 7*	↑ 3* ↓1(NS)	↓ 7* ↓17(NS)
SIRTORI et al. [2002]	20, 4 WO	M,F, HC,X,DB	60	Soja 25g IF 77mg vs CAS	325	↓3(NS)	↓4(NS)	ND	ND
PUSKA et al. [2002]	30, 6 WO	HC,PG,DB	56	ISP 52g IF 192mg vs CAS	290	↓ 3*	↓ 5*	↑1(NS)	↑3(NS)
DENT et al. [2001]	24, 24WO	F,PG	50	ISP 40g IF 80mg vs MP	220	Kein Effekt auf Blutfette			
VAN HORN et al. [2001]	62, 6 WO	F,HC, PG	67	ISP 29g IF 85mg vs MP	240	0	↓1(NS)	↑1(NS)	ND
TEEDE et al. [2001]	90, 12WO	M,F PG,DB	61	ISP 40g IF 118mg vs CAS	225	↓2(NS)	↓4(NS)	↑5(NS)	↓ 15*
HERMANSEN et al. [2001]	20, 6 WO	DM, X,DB	64	ISP 50g IF 165mg vs CAS	212	↓ 8	↓ 10*	0	↓ 9*
VIGNA et al. [2000]	40, 12WO	F (postmp) PG,DB	53	ISP 60g IF 76mg vs CAS	240	0	↓1(NS)	↑2(NS)	↓1(NS)
JENKINS et al. [2000]	25, 3 WO	M,F, HC,X		ISP 36g IF 168mg vs WP	270	↓2(NS)	↓1(NS)	↓2(NS)	↓6(NS)
TEIXEIRA et al. [2000]	16, 6 WO	M,HC, PG	45	ISP 50g IF 95mg vs CAS ISP 20g IF 38mg vs CAS	240	↓ 7* ↓ 5*	↓ 9* ↓ 7*	↑2(NS) ↑2(NS)	↑8(NS) ↑1(NS)
CROUSE et al. [1999]	30, 9 WO	M,F	52	ISP 25g IF 62mg vs CAS	240 260	↓ 4* ↓ 9*	↓ 6* ↓ 10*	0(NS) ↑4(NS)	↑9(NS) ↓ 29*
WONG et al. [1998]	26, 5WO	HC,13 NI,13	38	ISP 50g IF vs mixed TP	270 170	↓ 3 ↓ 3	↓ 6* ↓ 6*	↑ 3 0	↑6(NS) ↑6(NS)
BAUM et al. [1998]	21, 24WO	F, postmp	61	ISP 40g IF 90mg vs CAS	250	↓2(NS)	↓ 4*	↑ 4*	↑1(NS)

WO= Wochen, d= Tage; n= Anzahl der Studienteilnehmer; F= Frauen; M= Männer; HC= Hypercholesterinämie;
NI= Normocholesterinämie; X= Crossover; DB= doppelblind; PC= Parallel kontrolliert; postmp= postmenopausal;
ISP= isoliertes Sojaprotein; IF= Isoflavon; MP= Milchprotein; CAS= Casein; FP= Fleischprotein; EP= Eiprotein
TC= Total-Cholesterol; LDL= Low-density-Lipoprotein; HDL= High-density-Lipoprotein; TG= Triglycerid;
NS= nicht signifikant (p< 0,05); * p<0,05 für Effekt von Sojaprotein vs anderem Protein; ND= not determed

Bei Zusammenfassung aller vorliegenden Studien wurde allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedener Sojaproteindosen und der protektiven Wirkung festgestellt.

Weiters zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die Plasmakonzentrationen an HDL-Cholesterin (Anstieg von 1,5%) und den Triglyceriden (Abnahme von 5%) (siehe Tabelle 11) [SACKS et al., 2006].

Bei einer Metaanalyse von WEGGEMANS und TRAUTWEIN [2003], die zehn Studien mit insgesamt 959 Studienteilnehmern (336 Männer und 623 Frauen) umfasste, waren die Ergebnisse hinsichtlich der Senkung des LDL-Cholesterins und der Dosis-Wirkungsbeziehung ähnlich.

4.4.3.2 Wirkung von Sojaprotein ohne enthaltenem Isoflavon

Die Metaanalyse von SACKS et al. [2006] beschäftigte sich mit dem Einfluss von Sojaproteinen ohne Isoflavone auf die Plasmalipoproteine, wobei die Aufnahme von Sojaprotein mit der Zufuhr von Casein- oder Milchprotein oder anderen tierischen Proteinen hinsichtlich der Wirkung auf die Blutcholesterinwerte verglichen wurde.

Eine signifikant positive Veränderung der LDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentration konnte lediglich in einer Studie beobachtet werden. Jedoch trat dieser Effekt bei unterschiedlichen Sojaproteingaben und Geschlechtern auf.

Eine Studie ergab ausschließlich eine signifikante Senkung der Triglyceridkonzentration.

Bei den restlichen Studien konnte kein signifikanter Effekt der Sojaproteinaufnahme auf die LDL-Cholesterinkonzentrationen erfasst werden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Einfluss von Sojaprotein mit oder ohne Isoflavon auf das Lipidprofil [modifiziert nach SACKS et al., 2006]

Literatur	n, Dauer	Typ, Design	Alter	Dosis	Basis- TC (mg/d)	TC %	LDL %	HDL %	TG %
STEINBERG et al. [2003]	28, 6 WO	F, NI, X, DB	55	ISP 25g vs MP	190	↓2(NS)	↓2(NS)	↓4(NS)	↑10(NS)
JENKINS et al. [2002]	41, 4 WO	M, F, HC, X	62	ISP 50g vs MP/EP	260	↓ 6*	↓7(NS)	↑2(NS)	↓10(NS)
LICHTENSTEIN et al. [2002]	42, 6 WO	M, F, X	63	ISP 55g (F)/ 71g (M) vs MP/FP	236 280	↑1(NS) ↓ 3*	↑3(NS) ↓ 5*	↑3%* 0	↓ 14* ↓11(NS)
MEINERTZ et al. [2002]	12, 32d	M, F, NI, X	30	ISP 133g vs CAS	164	↑4(NS)	↑4(NS)	↑6(NS)	↑11(NS)
DENT et al. [2001]	24, 24 WO	F, PC	50	ISP 40 vs MP	220	Kein Effekt auf Blutfette			
GARDNER et al. [2001]	31, 12 WO	F (postmp) PC	60	ISP 42g vs CAS	240	↑3(NS)	↑5(NS)	↑7(NS)	↓8(NS)
CROUSE et al. [1999]	30, 9 WO	M, F, PC, DB	52	ISP 25g vs CAS	240	↓2(NS)	↓2(NS)	↓4(NS)	↓1(NS)

WO= Wochen; d= Tage; n= Anzahl der Studienteilnehmer; F= Frauen; M= Männer; HC= Hypercholesterinämie;
 NI= Normocholesterinämie; X= Crossover; PC= Parallel kontrolliert; DB= doppelblind; postmp= postmenopausal
 ISP= isoliertes Sojaprotein; MP= Milchprotein; EP= Eiprotein; FP= Fleischprotein; CAS= Casein;
 NS= nicht signifikant ($p < 0,05$); * $p < 0,05$ für Effekt von Sojaprotein vs anderem Protein

ANDERSON et al. [1995] hielten in ihrer Metaanalyse fest, dass eine sojaproteinreiche Ernährung die Plasmakonzentrationen von Gesamtcholesterin (-9,3%), LDL-Cholesterin (-12,9%) und Triglyceriden (-10,5%) signifikant verringern kann. Die Sojaproteinaufnahme hatte jedoch keinen signifikant positiven Einfluss auf das HDL-Cholesterin (+2,4%) (siehe Abbildung 23).

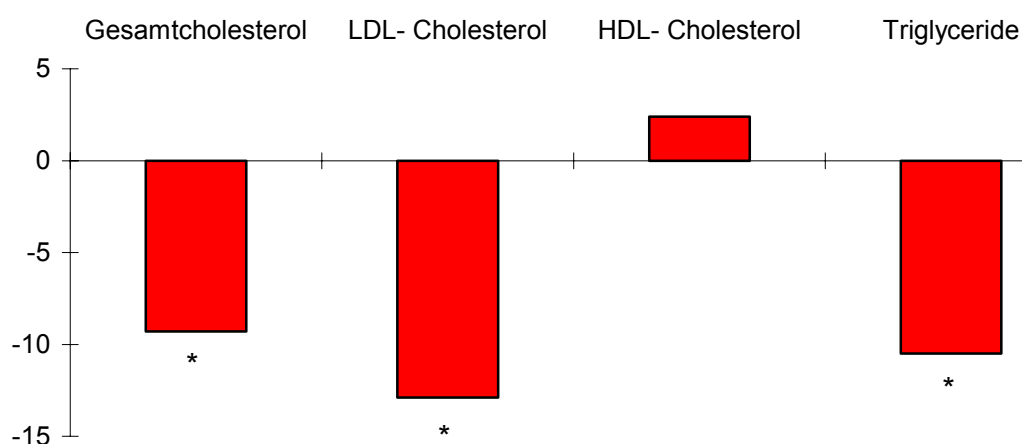


Abbildung 23: Wirksamkeit von Sojaprotein auf Serumlipide – Prozentuale Veränderungen des Lipidprofils nach Sojaverzehr, * = statistisch signifikant, $p < 0,05$ [ANDERSON et al., 1995]

4.4.3.3 Wirkung von Isoflavonen

Einige Studien der Metaanalyse von SACKS et al. [2006] verglichen die lipid-modulierende Wirkung von isoliertem Sojaprotein mit natürlich vorkommenden Isoflavon mit reinem Sojaprotein ohne enthaltenem Isoflavon. Andere Studien wiederum erfassten den Effekt von Isoflavonen in Pillenform auf das Lipidprofil. Von insgesamt 19 Studien zeigten nur drei Studien eine signifikante Reduktion der LDL-Cholesterinkonzentration. HDL-Cholesterinkonzentration und Triglyceride blieben unbeeinflusst.

Insgesamt konnte beobachtet werden, dass isoliertes Sojaprotein mit höheren Gehalten an natürlich vorkommenden Isoflavon die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen stärker senkt als isoliertes Sojaprotein, welches Isoflavone nur in Spuren enthält (siehe Tabelle 13).

Einfluss der initialen Serumcholesterolwerte

In einer Metaanalyse von ANDERSON et al. [1995] wurden die Ergebnisse von 29 Kontrollstudien, welche die Wirkung von Sojaprotein auf die Plasmalipide bewerteten, zusammengefasst. Es zeigte sich, dass sich die Plasmacholesterinwerte bei Studienteilnehmern mit über 255 mg/ dl Cholesterin um

19,6% verringerten, wohingegen die Abnahme des Cholesterins bei Personen mit Plasmacholesterinwerten zwischen 200 und 255 mg/ dl nur 7,4% betrug und bei unter 200 mg/ dl Cholesterin kein signifikanter Effekt sichtbar war (siehe Abbildung 24).

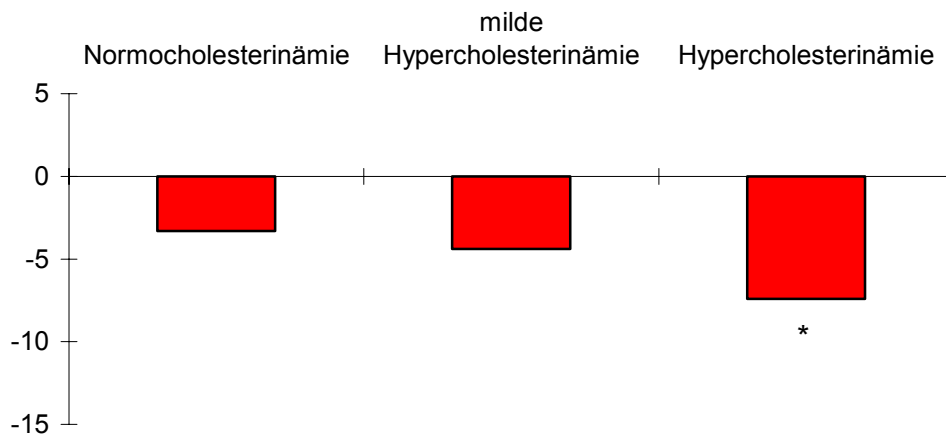


Abbildung 24: Wirksamkeit von Sojaprotein auf LDL-Cholesterin – Prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterins in Abhängigkeit der initialen Plasmacholesterinkonzentration im Vergleich zu Kontrolldiäten, * = statistisch signifikant, $p < 0,05$ (Normocholesterinämie $< 200\text{mg/dl}$; milde Hypercholesterinämie = $200 - 255\text{mg/dl}$; Hypercholesterinämie $> 255\text{mg/dl}$) [ANDERSON et al, 1995]

Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass eine Zufuhr von Sojaprotein anstatt von tierischem Protein zu einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyceride führen kann, und dass weniger die Aufnahmedosis (zwischen 18 und 124 mg/ Tag), sondern vielmehr der basale Cholesterinwert der Studienteilnehmer entscheidend für das Ausmaß der Modulation bzw. die Senkung der Lipoproteine ist.

Tabelle 13: Einfluss von Isoflavonen auf die Blutfette [modifiziert nach SACKS et al., 2006]

Literatur	n, Dauer	Typ, Design	Alter	Dosis, mg	Basis- TC (mg/d)	TC %	LDL %	HDL %	TG %
NIKANDER et al. [2004]	56, 12 WO	F, NI, X, DB	55	IF 117mg vs 0 Pillen	226	↑1(NS)	↑9(NS)	↓1(NS)	↑1(NS)
GALLAGHER et al. [2004]	17, 36 WO	F, NI, PC, DB	55	IF 96 vs 4; o/ISP IF 52 vs 4; o/ISP	218	↑1(NS) 0	↑3(NS) ↑3(NS)	↑3(NS) ↓2(NS)	↓14(NS) ↓17(NS)
STEINBERG et al. [2003]	28, 6 WO	F, NI, X, DB	55	IF 107 vs 2; o/ISP	190	↑2(NS)	0	↓4(NS)	↓4(NS)
JENKINS et al. [2002]	41, 4 WO	M, F, HC, X, DB	62	IF 73 vs 10; o/ISP	260	↓2(NS)	↓1(NS)	↓2(NS)	↑20(NS)
LICHTEN- STEN et al., [2002]	42, 6 WO	M, F, X	63	IF 108-139 vs 0 o/ISP oder TP	236 280	↑1(NS) ↓3*	↑3(NS) ↓2(NS)	↑1(NS) ↓2(NS)	↑4(NS) ↑2(NS)
SQUADRITO et al. [2002]	30, 24 WO	F (postmp), PC, DB	56	IF 54 vs 0 Pillen	207	↑2(NS)	↑5(NS)	↓8(NS)	↑26(NS)
SANDERS et al. [2002]	22, 2 WO	M, F, NI, X	30	IF 56 vs 0; o/ISP	170	↑2(NS)	0	↑4*	↑6(NS)
DEWELL et al. [2002]	20, 24 WO	F (postmp), PC, DB	70	IF 150 vs 0 Pillen	263	0	↓6(NS)	0	↓5(NS)
MEINERTZ et al. [2002]	12, 32d	M, F, NI, X	30	IF 318 vs 0; o/ISP	164	↑4(NS)	↓6(NS)	↑4(NS)	↑26*
DENT et al. [2001]	24, 24 WO	F, PC	50	IF 80 vs 0; o/ISP	220 >220			Alle NS Alle NS	
GARDNER et al. [2001]	31, 12 WO	F (postmp), PC	60	IF 80 vs 0; o/ISP	240	↓3*	↓8*	0	0
WANGEN et al. [2001]	18, 12 WO	F (postmp), X	57	IF 65 vs 7; o/ISP IF 132 vs 7; o/ISP	215	↓2(NS) ↓3(NS)	↓5(NS) ↓6*	↑2(NS) ↑1(NS)	↑5(NS) ↑1(NS)
MACKEY et al. [2000]	25, 12 WO	F (postmp), PC, DB	56	IF 65 vs 4; o/ISP	285	0	↓1(NS)	↓2(NS)	↑6(NS)
MERZ- DEMLOW et al. [2000]	13, 12 WO	F (premp), X	26	IF 129 vs 10; o/ISP IF 65 vs 10; o/ISP	150	NS Alle NS	↓7*	0	0
SIMONS et al. [2000]	20, 8 WO	F (postmp), X, DB	59	IF 80 vs 0 Pillen	228	↓1(NS)	↓2(NS)	↓1(NS)	↑5(NS)
CROUSE et al. [1999]	30, 9 WO	M, F, PC, DB	52	IF 62 vs 3; o/ISP	240 260	↓4(NS) ↓6*	↓5(NS) ↓6(NS)	↑4(NS) ↓1(NS)	↓10(NS) ↓9(NS)
BAUM et al. [1998]	21, 24 WO	F (postmp), PC, DB	61	IF 90 vs 56; o/ISP	250	0	0	↓4(NS)	↑1(NS)
HODGSON et al. [1998]	30, 8 WO	M, F (postmp), PC, DB	56	IF 55 vs 0 Pillen	210	↓1(NS)	↓3(NS)	↓1(NS)	↑5(NS)
NESTEL et al. [1997]	21, 5 WO	F (postmp), X	54	IF 80 vs 0 Pillen	215	↑2(NS)	↑2(NS)	↓5(NS)	↑18(NS)

WO= Wochen; d= Tage; n= Anzahl der Studienteilnehmer; F= Frauen; M= Männer; HC= Hypercholesterinämie;
 NI= Normocholesterinämie; X= Crossover; PC= Parallel kontrolliert; DB= doppelblind; postmp= postmenopausal;
 Premp= premenopausal; ISP= isoliertes Sojaprotein; o/ISP= ohne isoliertes Sojaprotein/ mit isoliertem Sojaprotein;
 IF= Isoflavone; NS= nicht signifikant ($p < 0,05$); * $p < 0,05$ für Effekt von Sojaprotein vs anderem Protein

Diese Hypothese konnte allerdings durch die Metaanalyse von SACKS et al. [2006] nicht bestätigt werden.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von 22 Studien ließ keine signifikant höhere Abnahme des LDL-Cholesterins nach Aufnahme von isoliertem Sojaprotein mit Isoflavonen (siehe Tabelle 11) bzw. bei alleiniger Isoflavonintervention (siehe Tabelle 13) bei Vorhandensein einer Hypercholesterinämie erkennen.

Einfluss einer cholesterinarmen Ernährung

Beide Metaanalysen [ANDERSON et al., 1995; SACKS et al., 2006] fanden auch heraus, dass eine cholesterinarme Ernährung die Wirkung von Sojaprotein bzw. Isoflavonen auf die Lipoproteine nicht positiv beeinflusst.

4.4.4 Einfluss von Soja und seinen Inhaltsstoffen auf den Bluthochdruck

Bluthochdruck oder Hypertonie bezeichnet eine Erhöhung des arteriellen Drucks in den Herzkammern und wird durch die Pumpkraft des Herzens, die arterielle Elastizität und das Blutvolumen im Körper beeinflusst.

NESTEL et al. [1997] beschäftigten sich in ihrer placebokontrollierten Crossover-Studie mit der Wirkung von Sojaisoflavonen auf die arterielle Kapazität bei Frauen in der Peri- und Postmenopause. Eine Sojaisoflavonaufnahme von 80 mg pro Tag verbesserte die systemische arterielle Elastizität signifikant, jedoch kam es zu keinen Veränderungen des arteriellen Drucks, der LDL-Oxidierbarkeit oder der Lipoproteingehalte.

Die Metaanalyse von SACKS et al. [2007] bestätigte dieses Ergebnis. Von insgesamt sechs Studien [CUEVA et al., 2003; JENKINS et al., 2002; HERMANSEN et al., 2001; TEEDE et al., 2001; JENKINS et al., 2000; VIGNA et al., 2000] verbesserte sich der Blutdruck nur bei einer [TEEDE et al., 2000] signifikant. Durchschnittlich betrug die Veränderung des systolischen Blutdrucks -1mmHg.

4.4.5 Einfluss von Soja und seinen Inhaltsstoffen auf Atherosklerose

Bei dem Krankheitsbild der Atherosklerose werden durch Bildung von Plaques in den Aterienwänden die Arterien verdickt und verlieren dadurch an Flexibilität. Herzinfarkte und Schlaganfälle sind in vielen Fällen die Folge.

Die vielfältigen biochemischen Mechanismen, die für die Entwicklung einer Atherosklerose verantwortlich sind, sind noch nicht eindeutig geklärt. Es besteht jedoch Klarheit darüber, dass die oxidierte Form des LDL-Cholesterins chronische Entzündungen, endotheliale Dysfunktionen und venöse Verschlusskrankheiten (Thrombosen) diese Erkrankung wesentlich beeinflussen.

Sojaproteinen und den darin natürlich vorkommenden Isoflavonen werden anti-atherogene Effekte nachgesagt. Dabei sind die antioxidativen Eigenschaften, der positive Einfluss auf Serumlipide, die Regulierung der Genaktivität und die Inhibition der Blutplättchenaggregation, sowie direkte Effekte auf die Aterienwände von großer Bedeutung. Studien weisen darauf hin, dass es durch die Aufnahme von Sojaprotein und Isoflavonen zu einer Verbesserung der vaskulären Reaktivität oder zu einer Hemmung der vaskulären glatten Muskelzellproliferation und -migration kommt [RIMBACH et al., 2008; YU et al., 2008] (siehe Abbildung 25).

Die Expression von Östrogenrezeptor- β in vaskulären und anderen nicht reproduktiven Geweben stellt einen möglichen Wirkmechanismus für die positiven Effekte der Phytoöstrogene auf das Ateriensystem dar.

Durch die Verringerung der glatten Muskelzellproliferation wird die Bildung von atherosklerotischen Plaques verhindert und die endotheliale Funktion verbessert.

Bislang wurden diese antiatherogenetischen Eigenschaften von Soja-isoflavonen nur an Primaten getestet. Die Ergebnisse von Tierstudien können allerdings nicht direkt auf den Menschen übertragen werden und geben nur einen Hinweis auf mögliche Wirkungen beim Menschen.

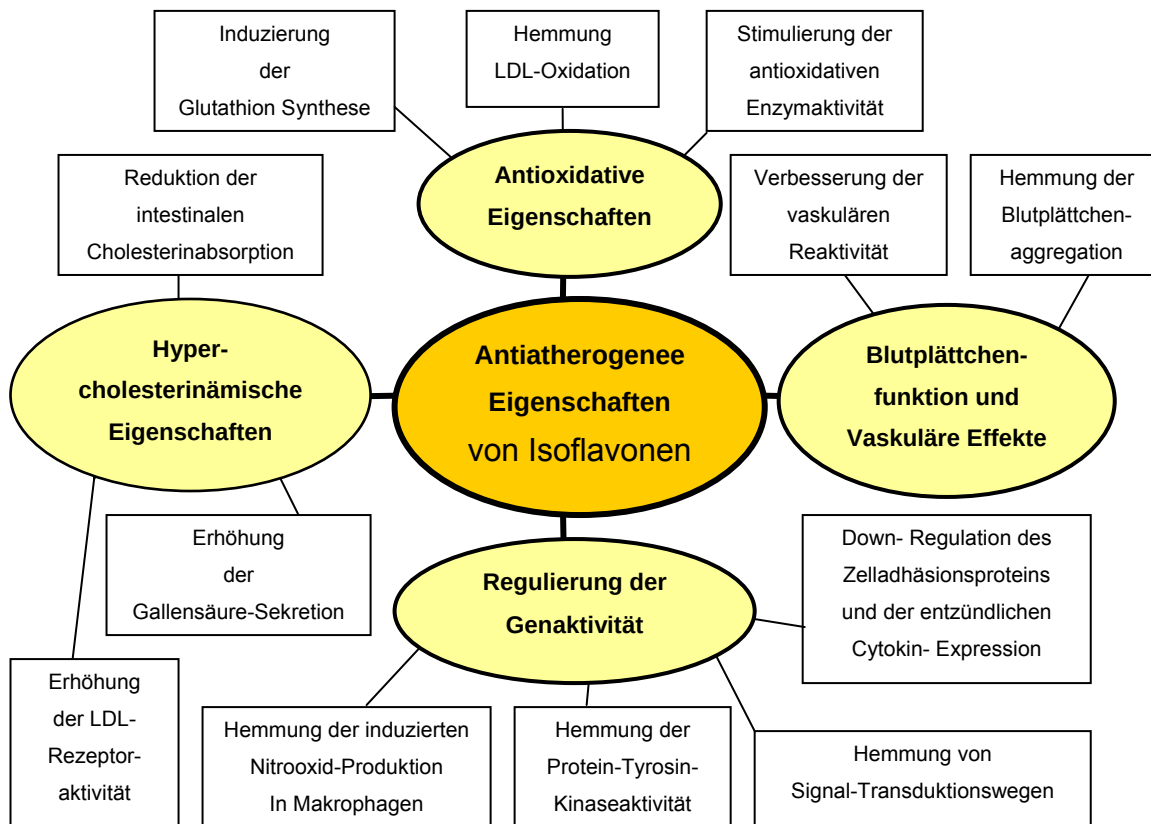


Abbildung 25: Antiatherogene Effekte von Soja und seinen Inhaltsstoffen
[RIMBACH et al., 2008]

In einer prospektiven, randomisierten 14-monatigen Studie von ANTHONY et al. [1997] wurde die Wirkung von Sojaprotein und Isoflavonen auf ernährungsbedingte Atherosklerose bei 82 männlichen Primaten untersucht. Alle Primaten erhielten eine gemäßigte Atherosklerose auslösende Diät, die sich nur in der Proteinquelle unterschied. Während die Kontrollgruppe (27 Primaten) Casein/ Lactalbumin bekam, erhielt die Soja (+) -Gruppe (27 Primaten) isoliertes Sojaprotein mit Isoflavonen und die Soja (-) -Gruppe Sojaprotein (28 Primaten) mit geringen Spuren an Isoflavonen. Am Ende der Studie wurden von jeder Gruppe jeweils 11 Primaten post Mortem auf Atherosklerose untersucht. Es zeigte sich, dass die Gewebeveränderungen der atherosklerotischen Plaques in der Soja (+) -Gruppe im Gegensatz zu den anderen Gruppen in einem geringerem Ausmaß zugenommen haben.

4.4.6 Empfehlung einer Sojaprotein- bzw. Isoflavonaufnahme zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten

In Anbetracht der wissenschaftlichen Datenlage lässt sich festhalten, dass eine Aufnahme von Sojaprotein, verglichen mit tierischem Protein, einen günstigen Einfluss auf die Plasmakonzentration an LDL-Cholesterin und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren ausübt.

Um einen positiven Effekt zu erzielen, ist jedoch eine hohe Zufuhr notwendig, die mehr als die Hälfte des täglichen Proteinbedarfs ausmacht. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Sojaprotein anstatt (und nicht ergänzend zu) einer Aufnahme von tierischem Protein empfohlen wird, und dass eine Zufuhr von Sojaprotein verglichen mit Soja-isoflavonen zu präferieren ist. Weiters werden auch andere in der Sojabohne enthaltene Komponenten für den positiven Einfluss auf Herz-Kreislaufkrankungen diskutiert [SACKS et al., 2006].

Im Oktober 1999 gab die Food and Drug Administration (FDA) einen Health Claim für die Verwendung von sojaproteinhaltigen Lebensmitteln zur gesundheitsfördernden Wirkung in Bezug auf koronare Herzkrankheiten heraus. Dieser Entschluss basierte auf den Ergebnissen zahlreicher klinischer Studien und epidemiologischen Daten, die zeigten, dass eine Aufnahme von mindestens 25 g Sojaprotein pro Tag zu einer signifikanten Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins führt. Um den Health Claim zu qualifizieren, empfahl die FDA, zusätzlich zu einem geringen Verzehr an fettreichen Nahrungsmitteln mit ungesättigten Fettsäuren und einer niedrigen Aufnahme an Natrium, vier Portionen zu je 6,25 g Sojaprotein in die tägliche Ernährung zu integrieren. Darüber hinaus hielt die FDA fest, dass die Evidenzlage nicht ausreicht, um einen signifikanten Effekt von Isoflavonen auf die Cholesterinsenkung zu bestätigen [FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1999].

4.5 Adipositas

Adipositas zählt mit mehr als eine Billion übergewichtigen Menschen und mindestens 300 Millionen klinisch Adipösen weltweit zu der größten Epidemie des 21. Jahrhunderts und stellt eine der wichtigsten Herausforderungen der Gesundheitspolitik dar.

Die Inzidenzrate steigt mit alarmierender Geschwindigkeit, und die Krankheitshäufigkeit an massivem Übergewicht zu erkranken, hat sich in vielen Ländern der Europäischen Union verdreifacht.

Zahlreiche Gesundheitskampagnen haben es sich zum Ziel gemacht mit groß angelegten Präventions- und Aufklärungskampagnen der steigenden Prävalenz von Adipositas entgegenzuwirken.

Zeit kurzem wird auch die Sojabohne bzw. ihre Inhaltstoffe, im speziellen das Sojaprotein, als ein möglicher Adipositas beeinflussender Faktor gesehen. Die Evidenzlage deutet darauf hin, dass Sojaprotein nicht nur in der Lage ist, das Körpergewicht und den Körperfettanteil zu verringern, sondern auch einen positiven Einfluss auf die Plasmalipide und Insulinresistenz ausübt.

4.5.1 Epidemiologie

Übergewicht und Adipositas stellen nicht nur in den westlichen Industrieländern ein immer häufiger werdendes Gesundheitsproblem dar, mittlerweile sind auch die Inzidenzraten in den Entwicklungsländern angestiegen.

Die WHO bezeichnet die Adipositas als eines der am raschesten wachsenden globalen Gesundheitsrisiken.

Ungefähr 1,6 Billionen Erwachsene (älter als 15 Jahre) leiden weltweit an Übergewicht, davon sind 400 Millionen adipös. Im Vergleich dazu litten im Jahr 2000 weltweit gesehen erst 300 Millionen Menschen an Adipositas.

Auch die epidemiologische Datenlage bei Kindern und Jugendlichen ist alarmierend. Im Jahr 2005 waren weltweit 20 Millionen Kinder unter fünf Jahren übergewichtig [WORLD HEALTH ORGANIZATION 2006].

In Europa leiden zwischen 30 und 80% der Bevölkerung an Übergewicht. Kommt es zu keinen wirkungsvollen Gegenmaßnahmen, werden 2010 schätzungsweise 150 Millionen Erwachsene adipös und 15 Millionen Kinder und Jugendliche massiv übergewichtig sein. Weiters werden bis zu diesem Zeitpunkt mehr als eine Million Todesfälle als Folge von Übergewicht gesehen. Im internationalen Vergleich weist Europa den höchsten durchschnittlichen BMI (knapp 26 kg/ m²) in der Bevölkerung auf [WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007].

Laut Österreichischer Gesundheitsbefragung 2006/07 sind in Österreich 43% der Männer übergewichtig bzw. 12% adipös. Bei den Frauen weisen nur 29% Übergewicht auf, jedoch liegt die Zahl der fettleibigen weiblichen Personen bei 13% [STATISTIK AUSTRIA, 2007a].

4.5.2 Begriffsbestimmungen

Adipositas

Adipositas wird durch eine abnorme oder exzessive Fettakkumulation in verschiedenen Organen und Geweben herbeigeführt und bewirkt in weiterer Folge aufgrund der Zunahme des Fettgewebes ein erhöhtes Körpergewicht.

Die Pathogenese der Adipositas ist bislang noch nicht vollständig geklärt.

Adipositas tritt meist dann auf, wenn die Energieaufnahme den Energieverbrauch übersteigt (positive Energiebilanz). Jedoch deuten neue Forschungsergebnisse auch auf eine mögliche genetische Prädisposition hin, die durch das Protein Leptin codiert ist und für dessen Synthese Adipozyten verantwortlich sind. Darüber hinaus spielen auch hormonelle und neurale Faktoren eine wichtige Rolle, und auch das soziale Umfeld ist von entscheidender Bedeutung. Inwieweit metabolische Veränderungen für die Ausprägung von Übergewicht und Adipositas verantwortlich sind, ist bislang nicht gänzlich geklärt [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

Body Mass Index (BMI)

Als Definition des BMIs gilt:

„Der BMI berechnet sich als Quotient aus Körpergewicht in kg und Quadrat der Körperlänge in Meter“ [ELMADFA und LEITZMANN, 2004] (Tabelle 14).

Tabelle 14: Berechnung des BMIs nach der höchsten Lebenserwartung ohne Berücksichtigung des Alters [ELMADFA und LEITZMANN, 2004]

Klassifikation	BMI	
	M	w
Untergewicht	< 20	< 19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	25-30	24-30
Adipositas	30-40	30-40
Massive Adipositas	>40	>40

4.5.3 Einfluss von Nahrungsprotein auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht

Nahrungsprotein wird bei hoher Aufnahme aufgrund seiner positiven Eigenschaften auf das Sättigungszentrum und die Thermogenese seit längerem ein gewichts- und körperfettreduzierender Effekt nachgesagt.

Im Bezug auf die Makronährstoffe (Fett, Kohlenhydrate und Protein) unterdrückt Fett am kürzesten, Protein hingegen am längsten das Sättigungsgefühl. Zahlreiche epidemiologische Studien bestätigen diese Eigenschaften.

In einer sechsmonatigen randomisierten Interventionsstudie, welche an übergewichtigen und adipösen Probanden durchgeführt wurde, führte eine proteinreiche (25% Protein von Gesamtenergiegehalt), verglichen mit einer kohlenhydratreichen Ernährung (12% Protein von Gesamtenergiegehalt), bei Verringerung des Fettanteils der Ernährung zu einer größeren Gewichts- und

Körperfettreduktion. Dieser Effekt wurde jedoch nicht bei gleich bleibendem Fettgehalt der Ernährung beobachtet [SKOV et al., 1999].

Eine ähnliche dreimonatige Studie an gesunden Erwachsenen ergab bei einem Anstieg des Proteinanteils von 15 auf 30% und einem Kohlenhydratanteil von 50% der Gesamtenergiezufuhr einen anhaltenden Verlust an Körperfett- und gewicht [WEIGLE et al., 2005].

Weiters sollen Proteine mit einer Konzentrationserhöhung der appetithemmenden Hormone Glucagon-like Peptide-1, Cholecystokinin und PYY bzw. mit einer Abnahme des appetitanregenden Hormons Ghrelin in Zusammenhang stehen [BATTERHAM et al., 2006; LEJEUNE et al., 2006, BOWEN et al., 2006].

ANDERSON et al. [2004] verglichen in ihrer Untersuchung den Einfluss von Weizenprotein mit Sojaprotein und Ei-Albumin auf den Appetit und stellten dabei einen vergleichsweise höheren suppressiven Effekt von Weizenprotein auf die Nahrungsaufnahme fest.

Eine weitere Studie, die den Einfluss von sechs verschiedenen Proteinquellen (Ei-Albumin, Casein, Gelatine, Sojaprotein, Erbsenprotein und Weizenprotein) auf den Sättigungsgrad bei Mischkost untersuchte, zeigte allerdings keinen Unterschied der verschiedenen Proteine auf die 24-stündige Energie- und Makronährstoffaufnahme bzw. auf die postprandiale Glucose- und Insulinkonzentration [LANG et al., 1998].

4.5.4 Einfluss von Sojaprotein auf den Fettstoffwechsel

Die Wirkmechanismen, die der protektiven Wirkung von Sojaprotein auf den Fettstoffwechsel zugrunde liegen, sind noch nicht eindeutig geklärt, und die Datenlage diesbezüglich ist bislang hauptsächlich auf *in vitro* und Tierstudien beschränkt.

Es besteht zunehmende Evidenz, dass der günstige Effekt von Sojaprotein auf die Lipidabsorption, die Insulinresistenz, den Fettsäuremetabolismus und

andere hormonelle, zelluläre oder molekulare Veränderungen zur Verbesserung des Krankheitsbildes der Adipositas beitragen könnte.

Mittlerweile gut dokumentiert ist die Senkung des Plasmagesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyceride durch eine hohe nutritive Sojaproteinaufnahme (siehe Kapitel III, 4.1).

Adipozyten (Fettzellen) sind für die Regulierung des Fettstoffwechsels und die Aufrechterhaltung der Energiebilanz entscheidend. Während sie bei Nahrungsüberfluss Energie in Form von Triglyceriden in das Fettgewebe einlagern, geben sie diese bei Nahrungsmangel wieder frei.

Eine zu hohe Aufnahme an Fett stimuliert die Vergrößerung der Adipozyten (Adipozytenhypertrophie) und induziert die Differenzierung der inaktiven Präadipozyten zu den aktiven Adipozyten (Adipozytenhyperplasie).

Neben Hormonen (Östrogen, Wachstumshormon, Schilddrüsenhormon, Glucocorticoide, Katecholamin, Glucagon) wird die Adipogenese (= Lipogenese, Fettbildung) auch durch die Interaktion der adipogenen Transkriptionsfaktoren (C/EBP und PPAR) reguliert [ROSEN, 2005; HARP, 2004; HAUSMAN et al., 2001].

Zahlreiche Untersuchungsergebnisse aus *in vitro* Studien sprechen für einen hemmenden Effekt von Isoflavonen auf die Adipozytenhypertrophie. Jedoch übersteigen die getesteten Isoflavonkonzentrationen (10-100 µM) die durch eine prandiale Soja- bzw. Isoflavonaufnahme möglichen Konzentrationen (max. 4,5 µM) bei weitem, wodurch die physiologische Relevanz beim Menschen bislang fraglich ist [ØRGAARD und JENSEN, 2008].

In vitro Studien deuten darauf hin, dass Isoflavone nicht nur durch ihre Affinität zu den Östrogenrezeptoren, sondern auch durch PPAR-regulierte Mechanismen Einfluss auf den Lipidmetabolismus ausüben (siehe Abbildung 26).

Darüber hinaus belegen *in vitro* Experimente, dass hohe Konzentrationen an Genistein die Potein-Tyrosinkinase, welche u.a. für die Adipozyten Differenzierung notwendig ist, hemmen [HWANG et al., 2005].

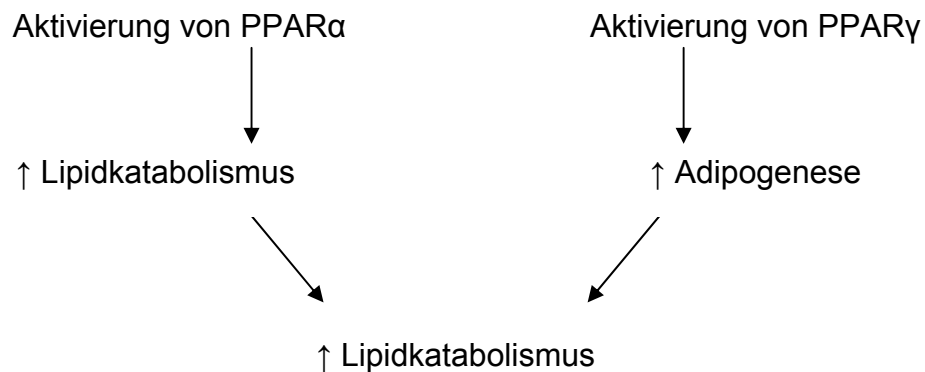


Abbildung 26: PPAR-regulierende Mechanismen im Lipidmetabolismus [modifiziert nach ØRGAARD und JENSEN, 2008]

Weiters wird einer Genisteinkonzentration von durchschnittlich 10 μM die Umschaltung von agonistischer zu antagonistischer Wirkung *in vitro* nachgesagt. Während Genistein in niedrigen Dosen ($\leq 1 \mu\text{M}$) die Adipogenese unterdrückt, stimuliert es diese in hohen Konzentrationen ($> 1 \mu\text{M}$) [DANG et al., 2003].

Hohe Isoflavonkonzentrationen zeigten *in vitro* auch einen Einfluss auf die Hepatozyten. Die Leber zählt zu den wichtigsten Organen der Cholesterinsynthese und ist für die Bildung von LDL-Cholesterin bedeutend. Es wurde berichtet, dass Genistein- und Daidzeinkonzentrationen von 100 μM durch verschiedene Mechanismen die Cholesterinsynthese hemmen und in HepG2-Zellen die Sekretion von Apolipoprotein B (wasserlöslicher Proteinanteil der Lipoproteine) signifikant verringern können [BORRADAILE et al., 2002].

Darüber hinaus zeigten CHODON et al. [2007], dass Genistein auch die Eigenschaft besitzt, das Wachstum von HepG2-Zellen zu hemmen und die Apoptose dieser Leberzellen zu induzieren.

Ein anderer Wirkmechanismus von Sojaprotein bei Adipositas ist die Stimulierung von Adiponektin, ein durch Fettzellen produziertes Zytokin, das bei Übergewicht und Insulinresistenz im Körper erniedrigt ist.

Darüber hinaus spielt es eine Schlüsselrolle in der Regulierung der Adipozyten-differenzierung sowie bei sekretorischen Funktionen, welche mitunter zur

Erhöhung der Insulinresistenz führen [DIETZE-SCHROEDER et al., 2005; FU et al., 2005; LIHN et al., 2005].

Außerdem sollen Sojaextrakte mit je 20 µM Genistein und Daidzein die LDL-Rezeptorexpression und -aktivität erhöhen, was nachweislich zu einer Senkung der Plasmacholesterinkonzentration führt [OWEN et al., 2004; MULLEN et al., 2004].

Tierstudien bestätigen teilweise die dargestellten Ergebnisse von *in vitro* Studien.

Sie belegen ebenfalls den positiven Effekt von Sojaproteinen auf die Leber, wobei die Lipogenese in der Leber durch die Verringerung der lipogenetischen Enzymaktivität (Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, Malatenzym, Fettsäure-Synthetase, Acetyl-CoA Carboxylase) positiv beeinflusst werden könnte. Weiters soll die Hemmung der hepatischen Fettsäuresynthese unter Einfluss von Sojaprotein zu einer Reduzierung der in der Leber enthaltenen Triglyceride und Fette führen (DYCK et al., 2000; IRITANI et al., 1986).

Experimentelle Studien an Ratten deuten darauf hin, dass Sojaprotein die Insulinresistenz und die Lipidkonzentrationen durch die Aktivierung von Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren verbessert. Diese regulieren die Transkription der in die Glucose-Homöostase, den Fettmetabolismus und die Fettsäureoxidation eingreifenden Gene [MEZEI et al., 2003].

Weiters wird Sojaprotein *in vivo* nicht nur die Modulierung der Expression von SREBP („Sterol regulatory element binding protein“) sondern auch die Limitierung der Anzahl an dysfunktionellen Adipozyten nachgesagt. SREBP kontrolliert einige Gene, die in die Fettsäure- und Cholesterinsynthese involviert sind [TOVAR et al., 2005].

Die derzeitige Datenlage ist nicht ausreichend, um die hypolipidämischen bzw. antiadipösen Eigenschaften genauen bioaktiven Komponenten oder Nährstoffen von Sojaprotein zuzuschreiben.

Jedoch sprechen die Forschungsergebnisse zahlreicher *in vivo* und *in vitro* Studien nicht nur für die körperfettreduzierende Wirkung eines alleinigen Inhaltsstoffes.

4.5.5 Ernährungsphysiologischer und krankheitspräventiver Aspekt von Sojaprotein bei Adipositas

Einige Interventionsstudien am Menschen deuten auf einen positiven Einfluss von Sojaprotein auf den Fettstoffwechsel hin.

Eine randomisierte, single-blinde Kurzzeitstudie verglich eine Fleischdiät (29% Fett, 29% Schweinefleischprotein) mit einer Sojadiät (29% Fett, 28% Sojaprotein) und einer kohlenhydratreichen Diät (28% Fett, 11% Protein, 61% Kohlenhydrate) hinsichtlich des Energieumsatzes, der Sättigung und des thermogenetischen Effekts bei 12 übergewichtigen und adipösen Männern.

Es zeigte sich, dass der Energieumsatz nach 24 Stunden in der Fleischdiät signifikant höher war als in der soja- und kohlenhydratreichen Diät, und dass die Sojadiät einen höheren Energieumsatz aufwies als die kohlenhydratreiche Kostform [MIKKELSEN et al., 2000].

YAMASHITA et al. [1998] untersuchten den Unterschied zwischen einer fleischhaltigen und vegetarisch sojabasierten Diät bei 36 übergewichtigen oder adipösen Frauen. Nach 16 Wochen hatten die Probanden in beiden Gruppen an Gewicht verloren (9%) und einen ähnlichen Abfall an Gesamtcholesterin (12%), LDL-Cholesterin (14%), Triglyceriden (17%) und Leptinkonzentrationen (24%). Die Waist-to-Hip Ratio war ebenfalls in beiden Gruppen signifikant reduziert.

ALLISON et al. [2003] führten eine 12-wöchige randomisierte Kontrollstudie an 100 Adipösen durch, um den Effekt einer kalorienreduzierten, sojabasierten Formulanahrung, die anstatt einer normalen Mahlzeit verabreicht wurde, auf die Abnahme von Körpergewicht und -fettmasse zu untersuchen.

Es stellte sich heraus, dass die Formulagruppe mehr Gewicht verlor (7,0 vs. 2,9 kg) und eine signifikant höhere Reduktion der Körperfettmasse und der Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma aufwies, als die Gruppe, die normale Nahrung erhalten hatte.

Eine weitere sechsmonatige Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss sowohl von körperlicher Aktivität, als auch einer Verhaltensmodifikation und einer fettreduzierten Sojadiät auf das Körpergewicht und die Körperfettmasse bei

90 Präadipösen und Adipösen. Bei der Gruppe, die hinsichtlich ihres Lebensstils geschult wurde, aber auch bei den beiden anderen Gruppen, die sich einer Sojadiät entweder mit oder ohne Sportprogramm unterzogen, sank der BMI signifikant um 2-3 kg/ m². Die Sojagruppen verloren jedoch mehr Gewicht und Körperfett [DEIBERT et al., 2004].

ANDERSON und HOIE [2005] verglichen eine soja- mit einer milchbasierten Formulanahrung hinsichtlich der Auswirkungen auf den Körperbau bei 90 übergewichtigen und adipösen Frauen. Nach 12 Wochen hatte die Sojagruppe zwar nicht signifikant mehr Gewicht verloren als die Milchgruppe, aber es lag ein signifikant höherer Abfall des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyceride vor.

Tabelle 15: Einfluss einer sojareichen Ernährung auf den Fettstoffwechsel adipöser Erwachsener [modifiziert nach VELASQUEZ und BHATHENA, 2007]

Studienkollektiv	BMI kg/m ²	Diät und Dosierung/ Tag	Dauer	Ergebnis	Literatur
12 übergewichtige und adipöse Männer	26-32	SD mit 28-29% Pr. vs FD und KHD	4 d	↓ 24h Energieaufnahme mit SD	MIKKELSEN et al. [2000]
36 adipöse Frauen	Ø 31,4	HKD mit Sojabohnen vs HKD mit magerem Fleisch	16 WO	↓ KG bei beiden Diäten mit ähnlicher ↓ der Plasmalipid- und Leptinkonzentration	YAMASHITA et al. [1998]
100 adipöse Männer und Frauen	28-41	Sojabasierter ME (240 g/d, 1200 Kcal/d) vs KD	12 WO	Bei sojabasierter ME größere ↓ KG, FM, TC und LDL	ALLISON et al. [2003]
90 präadipöse Probanden	Ø 31,5	Verhaltensmodifikation vs SD mit Sport vs SD ohne Sport	6 MO	↓ BMI bei allen Interventionen bei SD größere ↓ KG und FM	DEIBERT et al. [2004]
90 übergewichtige und adipöse Frauen	27-40	HKD mit Milchbasiertem ME vs Sojabasiertem ME	12 WO	Bei sojabasiertem ME größere ↓ KG, TC, LDL und TG	ANDERSON und HOIE [2005]

Ø= Durchschnitt; SD= Sojadiät; FD= Fleischdiät; KHD= Kohlenhydratdiät; HKD= Hyperkalorische Diät; ME= Mahlzeitenersatz; KD= Kontrolldiät; SP= Sojaprotein, CAS= Casein; Kcal= Kalorien; d= Tage, vs= versus; WO= Wochen; MO= Monate; h= Stunden; ↓= Abnahme; KG= Körpergewicht; FM= Fettmasse; TC= Total-Cholesterin; LDL= Low density Lipoprotein; TG= Triglyceride

Die Untersuchungsergebnisse bei Übergewichtigen und Adipösen deuten darauf hin, dass sich Diäten auf Sojabasis positiv auf das Körpergewicht, die Fettmasse und die Plasmalipidwerte auswirken.

Jedoch ist die Datenlage bislang auf Studien mit kurzer Studiendauer und geringen Studienkollektiven beschränkt (siehe Tabelle 15), weshalb derzeit auch noch keinen expliziten Empfehlungen zur Aufnahme von Soja zur Gewichtsreduktion bzw. Prävention von Adipositas existieren.

5 SCHLUSSBETRACHTUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die ernährungsphysiologische und gesundheitsrelevante Bedeutung der Sojabohne und ihrer Inhaltsstoffe in Bezug auf die dazu vorhandene wissenschaftliche Datenlage kritisch betrachtet und etwaige Schlüsse auf eine Aufnahmeempfehlung gezogen werden.

Während Brustkrebs zu der häufigsten Krebserkrankung bei Kaukasierinnen zählt, sind davon vergleichsweise wenige asiatische Frauen betroffen.

Es wird angenommen, dass die allseits bekannten Einfluss- und Risikofaktoren, als auch der nationale Ursprung inklusive den damit verbundenen Lebensstilfaktoren und traditionellen Ernährungsgewohnheiten gleich bedeutend für die Brustkrebsentstehung sind.

Basierend auf dieser Annahme ist es gestützt durch zahlreiche Studien wahrscheinlich, dass die alleinige Sojasupplementierung ab einem höheren Alter für die Brustkrebsprävention nicht ausreichend ist. Vielmehr bedarf es einer Kombination aus soja- und kohlenhydrat- bzw. ballaststoffreicher Ernährung, um das Auftreten von Brustkrebs langfristig präventiv zu verhindern. Neben den tumorgenetischen Wirkmechanismen werfen auch die biphasischen Effekte der Isoflavone bei Brustkrebs kontroverse Diskussionen auf. *In vitro* Studien zeigen bei Aufnahmen hoher Isoflavonkonzentrationen ein gesteigertes und bei niedrigen Dosen ein verringertes Wachstum von transformierten Brustkrebszellen. Um die genaue dosisabhängige biphasische Wirkungsweise der Isoflavone besser beurteilen zu können, bedarf es allerdings noch weiterer Untersuchungen an nicht tumorigenen Brustzellen.

Die Verwendung von Sojaisoflavonen bei menopausalen Symptomen kann zum jetzigen Zeitpunkt weder befürwortet noch abgelehnt werden. Es kommt zwar in nahezu allen Studien aufgrund der hormonmodulierenden Wirkung von Isoflavonen zu einer signifikanten Abnahme der Beschwerdebilder, jedoch tritt meist auch in den Placebogruppen der Studien eine Verbesserung der vasomotorischen Störungen ein, die bis heute noch unverstanden ist.

Die bisherige Datenlage über die positiven Wirkmechanismen der Sojabohne und ihrer Inhaltsstoffe auf den Knochenmetabolismus ist ebenfalls sehr widersprüchlich. Die meisten Studien empfehlen für die Erhaltung der Knochengesundheit eine mindestens einjährige Aufnahme von isoliertem Sojaprotein mit 90 mg Isoflavon. Für die Bestätigung dieser Aufnahmeempfehlung bedarf es jedoch noch Langzeituntersuchungen mit großen Untersuchungskollektiven. Derzeit kann basierend auf den vorliegenden Untersuchungen angenommen werden, dass isoliertes Sojaprotein mit Isoflavonen effektiver dem Knochenabbau entgegenwirkt als Sojanahrungsmittel als solche. Der Grund hierfür dürfte in einem eventuellen Synergismus zwischen den einzelnen Sojabestandteilen liegen. Ebenso wäre eine Berücksichtigung der Equolbildung in den Studiendesigns wünschenswert, da diese erst in einer Studie im Zusammenhang mit Osteoporose untersucht wurde.

Der am besten nachgewiesene gesundheitsrelevante Vorteil der Sojabohne ist ihre hypocholesterinämische Wirkung und der daraus resultierende protektive Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Food and Drug Administration gab 1999 einen Health Claim für die Verwendung von sojaproteinreichen Nahrungsmitteln zur Prävention von koronaren Herzkrankheiten heraus. Darin empfahl sie zusätzlich zu einer fettreduzierten, cholesterinarmen Ernährung eine tägliche Aufnahme von 25 g Sojaprotein.

Dennoch ist zu bedenken, dass der positive Effekt auf die Plasmalipoproteine nur eintritt, wenn Sojaprotein anstatt einer tierischen Proteinzufuhr und nicht als Ergänzung erfolgt, wobei die Sojaproteinaufnahme die Hälfte des täglichen Gesamtproteinbedarfs ausmachen sollte. In diesem Zusammenhang gilt weiters zu beachten, dass eine Senkung des Herz-Kreislaufkrankungsrisikos vielmehr mit einer gesunden Ernährungsweise und einer damit einhergehenden Änderung des Ernährungsverhaltens als lediglich mit einer gesteigerten Sojaproteinzufuhr verbunden ist.

Die positiven Wirkungen einer hohen Nahrungsproteinaufnahme auf das Sättigungszentrum und die Thermogenese sind durch zahlreiche Untersuchungsergebnisse belegt. Bei hoher Proteinzufuhr und fettreduzierter Kost kommt es demnach zu einer Verringerung von Körpergewicht und -fett. Daher wird eine verstärkte Sojaproteinaufnahme auch im Zusammenhang mit Adipositas diskutiert. Eine sojaproteinbasierte Ernährung soll die Blutfette, die Lipidabsorption, die Insulinresistenz und den Fettsäuremetabolismus verbessern und zu hormonellen, zellulären und molekularen Veränderungen im menschlichen Körper führen. Jedoch sind diese Wirkmechanismen noch nicht eindeutig geklärt, und die momentane Datenlage beschränkt sich hauptsächlich auf *in vitro*- und Tierstudien. Vorhandene Ergebnisse aus Humanstudien wurden bislang nur mit geringen Studienkollektivgrößen und kurzen Studiendauern durchgeführt. Dadurch ist eine explizite Aufnahmeempfehlung von Sojaprotein für antiadipöse Wirkungen derzeit nicht möglich.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Vergleich zwischen einer traditionellen asiatischen und westlichen Ernährungsweise nur schwer möglich ist.

Während im asiatischen Raum Sojanahrungsmittel zur Standardkost zählen (ca. 45 mg Isoflavon/ Tag) und schon im Kindesalter konsumiert werden, werden Isoflavone in den westlichen Regionen der Welt meistens nur von der gesundheitsorientierten Bevölkerung aufgenommen. Dies geschieht über Gemüse oder angereicherte Lebensmittel, allerdings zu einem viel geringeren Anteil (max. 5 mg Isoflavon/ Tag).

Die derzeitige Datenlage deutet jedoch darauf hin, dass es bei einer täglichen lebenslangen Aufnahme zwischen 15 und 45 mg Isoflavon (aglykonische Form) und bei Vorhandensein der nötigen genetischen sowie umweltbedingten Voraussetzungen zu einem krankheitspräventiven Nutzen von Sojanahrungsmitteln kommt. Diese Aufnahmemenge ist toxikologisch als unbedenklich anzusehen, da jene Dosis in der asiatischen Ernährung nachweislich zu keinen nachteiligen gesundheitlichen Effekten führt.

Die Beurteilung des tatsächlichen gesundheitlichen Nutzens von Soja und dessen Inhaltsstoffen, ist aufgrund der derzeitigen Datenlage durchwegs kritisch. Darüber hinaus macht die Heterogenität der Studiendesigns eine Interpretation des präventiven Potentials der Sojabohne (bezogen auf die Gesamtbevölkerung) auf die in dieser Arbeit diskutierten Erkrankungen äußerst schwierig.

Bei der physiologischen Wirkungsstärke der Sojabohne spielen neben der verabreichten Isoflavonform (glykosidische oder aglykonische Form) und der Verarbeitungsform (fermentierte oder unfermentierte Sojaprodukte, angereicherte Produkte etc.) auch andere krankheitsbezogene Risiko- und Einflussfaktoren, der grundlegende Ernährungs- und Lebensstil der Person sowie die Genetik, umweltbedingte Einflüsse und der Zeitpunkt der Aufnahme eine entscheidende Rolle.

Diese zusätzlichen Einflussfaktoren werden in der momentanen Datenlage in unterschiedlichem Ausmaß berücksichtigt. Zur besseren Vergleichbarkeit und Interpretation der Studienergebnisse wäre eine Vereinheitlichung dieser Faktoren nötig. Dies könnte mitunter dazu beitragen, künftig eine explizite Aussage über das krankheitspräventive Potential der Sojabohne und ihrer Inhaltsstoffe treffen zu können.

Die Befähigung der Equolbildung ist ebenfalls ein entscheidender Faktor, um die gesundheitsfördernde Wirkung der Sojabohne optimal nutzen zu können.

Nur 30 bis 50% der Weltbevölkerung sind im Stande den Isoflavonmetaboliten Equol endogen produzieren zu können. In Asien liegt die Zahl der Equolbildner deutlich höher als im westlichen Raum, was aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Genetik und die traditionelle kohlenhydrat- und ballaststoffreiche Ernährung zurückzuführen ist.

Obwohl diese Tatsachen bekannt sind und Equol unter den Isoflavonen die höchste antioxidative Kapazität, die beste Bindungsaffinität zu β -Östrogenrezeptoren und die stärkste Indizierungskapazität der Gentranskription besitzt, wird der Metabolit in den Studiendesigns bislang selten berücksichtigt. Dies erschwert die Interpretation der Studienergebnisse zusätzlich.

Für die Nutzung des krankheitspräventiven Potentials der Sojabohne wäre es basierend auf zahlreichen Studienergebnissen sinnvoll, Sojanahrungsmittel und deren Inhaltstoffe nicht erst in der Lebensmitte bzw. bei bereits vorhandenen Beschwerdebildern, (menopausalen Symptomen, schlechten Plasmalipidmustern etc.) zu sich zu nehmen, sondern diese schon ab der Präpubertät in die tägliche Ernährung als fixen Bestandteil zu integrieren.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Experimentelle und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass eine sojareiche Ernährung gesundheitsrelevante Effekte im Menschen auslösen kann. Dies wird v.a. durch die niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätszahlen bestimmter Erkrankungen im asiatischen Raum bestätigt.

Die Sojabohne enthält die am besten untersuchte Klasse der Phytoöstrogene, die Isoflavone. Diese werden chemisch zu den Phenolen gerechnet und besitzen strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit zum endogen gebildeten 17 β -Östradiol. Durch Bindung an die Östrogenrezeptoren sind sie imstande das körpereigene Östradiol von diesen zu verdrängen, wodurch es zu einer Hormonmodulation kommt.

Weiters wird die Sojabohne aufgrund ihres hochwertigen Proteins geschätzt, in welchem die Isoflavone enthalten bzw. gebunden sind.

Die körpereigene Bildung des Isoflavonmetaboliten Equol wird als ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit von sojareicher Nahrung beim Menschen eingestuft – allerdings sind nur 30 bis 50 % der Weltbevölkerung zu dessen Produktion befähigt.

Die Wirkungsstärke von Sojainhaltsstoffen bei Brustkrebs ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Weitere Studien sind nötig, um die tumorigenen Eigenschaften und die präventive Aufnahmehöhe und -dauer zu klären.

Darüber hinaus können Isoflavonsupplemente klimakterische Beschwerden geringfügig reduzieren und in hohen Dosen die Knochengesundheit erhalten.

Das größte Wirkungspotential wird den hypolipidämischen Eigenschaften von Sojaprotein zugesprochen, weshalb ein krankheitspräventiver Nutzen von Soja nicht nur bei kardiovaskulären Erkrankungen, sondern seit kurzem auch in der Adipositasprävention diskutiert wird.

Generell stellen die Inhaltsstoffe der Sojabohne eine interessante neue Präventions- und Therapiemöglichkeit für verschiedene Erkrankungen dar, jedoch bedarf es noch weiterer Langzeituntersuchungen mit großen Kollektiven und einheitlichen Studiendesigns um explizite Aufnahmeempfehlungen ableiten zu können.

7 SUMMARY

Experimental and epidemiological data suggests that diets high in soy based foods may have potential health effects in humans.

The low morbidity and mortality rates of certain diseases in Asian countries confirm these findings.

Of all plant estrogens, soy isoflavones have been studied most extensively. They are phenolic substances, which are structurally and functionally similar to mammalian 17β -oestradiol. Due to their high affinity to bind to estrogen receptors they are able to displace human oestradiol from the receptors and thereby modulate the estrogen hormone system.

In addition to that the soybean is known for its high value protein, which contains and binds isoflavones, respectively.

The endogenously produced isoflavon metabolite equol is a determining factor for the potential health promoting effectiveness of soy. However, only 30 to 50 % of the world population is able to produce this metabolite.

Soy constitutes are known for to the protection against breast cancer, however the mechanisms behind are still under debate. More studies are needed to clarify tumorigenic properties and recommendations belonging to isoflavone intake and study duration.

Furthermore, there is consistent evidence that isoflavone supplements slightly reduce menopausal symptoms and have a positive effect on bone metabolism.

According to literature, soyprotein even exerts a hypolipidemic effect in humans, resulting in cardiovascular benefits and is therefore it is also discussed in the prevention of obesity.

In general the intake of soy products is an interesting new field in the prevention and therapy of Western diseases. However, in abundance of inconsistent study results, due to short durations and small sample sizes of many studies, long term investigations have to be carried out to deduce an explicit recommendations for soy intake.

8 LITERATURVERZEICHNIS

ADLERCREUTZ H. Human health and phytoestrogens. In: Reproductive and developmental toxicology (Kenneth S, Hrsg.). Marcel Dekker, New York, 1998

ADLERCREUTZ H, GOLDIN B, GORBACH S, HOECKERSTEDT K, WATANABE S, HAEMAELAEINEN E, MARKKANEN M, MAEKELAE T, WAEHAELAE K, HASE T, FOTSIS T. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *Journal of Nutrition* 1995; 125: 757-770

ALBERTAZZI P, PANSINI F, BONACCORSI G, ZANOTTI L, FORINI E, DE ALOYSIO D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91: 6-11

ALEKEL DL, GERMAIN AS, PETERSON CT, HANSON KB, STEWART SW, TODA T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72: 844-852

ALLEN E, DOISY EA. An ovarian hormone: Preliminary report on its localization, extraction and purification, and action in test animals. *Journal of the American Medical Association* 1923; 81: 819-821

ALLISON DB, GADBURY G, SCHWARTZ LG, MURUGESAN R, KRAKER JL, HESHKA S, FONTAINE KR, HEYMSFIELD SB. A novel soy-based meal replacement formula for weight loss among obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 514-522

ANDERSON GH, TECIMER SN, SHAH D, ZAFAR TN. Protein source, quantity, and time of consumption determine the effect of protein on short-term food intake in young men. *Journal of Nutrition* 2004; 134: 3011-3015

ANDERSON JJB, CHEN X, BOASS A, SYMONS M, KOHLMEIER M, RENNER JB, SANFORD C, GARNER SC. Soy isoflavones: No effects on bone mineral content and bone mineral density in healthy, menstruating young adult women after one year. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21: 388-398

ANDERSON JW, HOIE LHH. Weight loss and lipid changes with low-energy diets: Comparison study of milk-based versus soy-based liquid meal replacement interventions. *Journal of the American College of Nutrition* 2005; 24: 210-216

ANDERSON JW, JOHNSSTONE BM, COOK-NEWELL ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 276-282

ANTHONY MS, CLARKSON TB, BULLOCK BC, WAGNER JD. Soy Protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17: 2524-2531

ARJMANDI BH, KHALIL DA, SMITH BJ, LUCAS EA, JUMA S, PAYTON ME, WILD RA. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 1048-1054

ARJMANDI BH, LUCAS EH, KHALIL DA, DEVAREDDY L, SMITH BJ, McDONALD J, ARQUITT AB, PAYTON ME, MASON C. One year soy supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutrition Journal* 2005; 4: 8

ASHIKAGA T, BOSOMPRA K, O'BRIEN P, NELSON L. Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients: Prevalence, patterns and communication with physicians. *Supportive Care of Cancer* 2002; 10: 542-548

ATKINSON C, BINGHAM SA. Mammographic breast density as a biomarker of effects of isoflavones on the female breast. *Breast Cancer Research* 2002; 4:1-4

ATKINSON C, WARREN R, BINGHAM SA, DAY NE. Mammographic patterns as predictive biomarker of breast cancer risk: Effect of tamoxifen. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999; 8 (10): 863-866

AXELSON M, KIRK DN, FARRANT RD, COLLEY G, LAWSON AM, SETCHELL KDR. The identification of the weak oestrogen equol [7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)chroman] in human urine. *Biochemical Journal* 1982; 201: 353-357

AXELSON M, SJOVALL J, GUSTAFSSON B, SETCHELL KDR. Soya- A dietary source of the non steroidal oestrogen equol in humans and animals. *Journal of Endocrinology* 1984; 102: 49-56

BALFE P, McCANN A, McGOLDRICK A, McALLISER K, KENNEDY M, DERVAN P, KERIN MJ. Estrogen receptor alpha and beta profiling in human breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2004; 30 (5): 469-474

BALK JL, WHITESIDE DA, NAUS G, DE FERRARI E, ROBERTS JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2002; 9: 238-242

BALNEAVES LG, KRISTJANSON LJ, TATAYN D. Beyond convention: Describing Complementary therapy use by women living with breast cancer. *Patient Education and Counselling* 1999; 38:143-153

BATTERHAM RL, HEFFRON H, KAPOOR S, CHIVERS JE, CHANDARANA K, HERZOG H, LE ROUX CW, THOMAS EL, BELL JD, WITHERS DJ. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metabolism* 2006; 4(3): 223-233

BAUM JA, TENG H, EDMAN JW Jr, WEIGEL RM, KLEIN BP, PERSKY VW, FREELS S, SURYA P, BAKHIT RM, RAMOS E, SHAY NF, POTTER SM. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68: 545-551

BENNETTS HW, UNDEWOOD EJ, SHIER FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Australian Journal of Agricultural Research* 1946; 22: 131-138

BLUM A, LANG N, VIGDER F, ISRAELI P, GUMANOVSKY M, LUPOVITZ S, ELGAZI A, PELEG A, BEN-AMI M. Effects on soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Clinical and Investigative Medicine* 2003; 26: 20-26

BOARD OF THE INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, PINES A, STURDEE D, BIRKHAEUSER MH, SCHNEIDER HP, GAMBACCIANI M, PANAY N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10 (3): 181-194

BORRADAILE NM, DE DREU LE, WILCOX LJ, EDWARDS JY, HUFF MW. Soya phytoestrogens, genistein and daidzein, decrease apolipoprotein B secretion from HepG2 cells through multiple mechanisms. *Biochemical Journal* 2002; 366: 531-539

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 epidemiology, biomarkers and prevention* 2005; 14 (4): 805-808

BOTT J. An analysis of paper-based sources of information on complementary therapies. *Complementary Therapy in Clinical practice* 2007; 13 (1):53-62

BOWEN J, NOAKES M, TRENNERY C, CLIFTON PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *Journal of the Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91 (4): 1477-1483

BRADBURY RB and WHITE DE. Oestrogens and related substances in plants. Vitamins and Hormons 1954; 12: 207-233

BRAENDLE W. Endokrinologie des Klimakteriums und der Postmenopause. In: Das Klimakterium. Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft, 2005; 1-10

BRANCA F. Dietary-phytoestrogens and bone health. Proceedings of the Nutrition Society 2003; 62: 877-887

BROOKS JD, WARD WE, LEWIS JE, HILDITCH J, NICKELL L, WONG E, THOMSON LU. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. American Journal of Clinical Nutrition 2004; 79: 318-325

BROUNS F. Soya isoflavones: A new and promising ingredient for the health food sector. Food Research International 2002; 35: 187-193

BUETTNER C, KROENKE CH, PHILLIPS RS, DAVIS RB, ESENBERG DM, HOLMES MD. Correlates of use of different types of complementary and alternative medicine by breast cancer survivors in the nurses' health study. Breast Cancer Research and Treatment 2006; 100 (2): 219-227

BURKE GL, LEGAULT C, ANTHONY M, BLAND D, MORGAN TM, NAUGHTON MJ, LEGGETT K, WAHBURN SA, VITOLINS MZ. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: The soy estrogen alternative study. Menopause 2003; 10: 147-153

CASSIDY A, FAUGNAN M. Phyto-oestrogens through the life cycle. Proceedings of the Nutrition Society 2000; 59: 489-496

CANTANI A, LUCENTI P. Natural history of soy allergy and /or intolerance in children and clinical use of soy protein formulas. Pediatric Allergy Immunology 1997; 8: 59-74

CAULEY JA, BLACK DM, BARRETT-CONNOR E, HARRIS F, SHIELDS K, APPELGATE W, CUMMINGS SR. Effects of hormone replacement therapy on Clinical fractures height loss: The heart and estrogen/ progestin replacement study (HERS). American Journal of Medicine 2001; 110: 442-450

CHABBERT-BUFFET N, MEDURI G, BOUCHARD P, SPITZ IM. Selective progesterone receptor modulators antagonists: Mechanisms of action and clinical applications. Human Reproduction Update 2005; 11 (3): 293-307

CHEN Z, ZHENG W, CUSTER LJ, DAI Q, SHU XO, JIN F, FRANKE AA. Usual dietary consumption of soy foods and its correlation with the excretion rate of isoflavonoids in overnight urine samples among Chinese women in Shanghai. Nutrition and Cancer 1999; 33 (1): 82-87

CHODON D, RAMAMURTY N, SAKTHISEKARAN D. Preliminary studies on induction of apoptosis by genistein on HepG2 cell line. *Toxicology in vitro* 2007; 21: 887-891

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002; 87: 1234-1245

COLLINS JA, BLAKE JM, COSIGNANI PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Human Reproduction Update* 2005; 11 (6): 545-560

COMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT (COT). Phytoestrogens and health. Food Standards, London, 2003: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/phytoreport0503> (23.02.2009)

CROUSE JR 3rd, MORGAN T, TERRY JG, ELLIS J, VITOLINS M, BURKE GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159: 2070-2076

CUEVAS AM, IRRIBARRA VL, CASTILLO OA, YANEZ MD, GERMAIN AM. Isolates soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 889-894

DAI Q, SHU X-O, POTTER JD, KUSHI LH, TEAS J, GAO Y-T, ZHENG W. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *British Journal of Cancer* 2001; 85 (3): 372-378

DALAIS FS, EBELING PR, KOTSOPOULOS D, McGRATH BP, TEEDE HL. The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology* 2003; 58: 704-709

DALAIS FS, RICE GE, WAHLQVIST ML, GREHAN M, MURKIES AL, MEDLEY G, AYTON R, STRAUSS BJ. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1: 124-129

DANG ZC, AUDINOT V, PAPAPOULOS SE, BOUTIN JA, LOWIK CW. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 962-967

DANG ZC, LOWIK C. Dose dependent effects of phytoestrogens on bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16: 207-213

DEAPEN D, LIU L, PERKINS C, BERNSTEIN L, ROSS RK. Rapidly rising breast cancer incidence rates among American women. *International Journal of Cancer* 2002; 99: 747-750

DE ASSIS S, HILAKIVI-CLARKE L. Timing of dietary estrogenic exposure and breast cancer risk. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1089: 14-35

DEIBERT P, KOENIG D, SCHMIDT-TRUCKSAESS A, ZAENKER KS, FREY I, LANDMANN U, BERG A. Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and obese subjects induced by high-soy-protein diet. *International Journal of Obesity and Related Disorders* 2004; 28: 1349-1352

DENT SB, PETERSON CT, BRACE LD, SWAIN JH, REDDY MB, HANSON KB, ROBINSON JG, ALEKEL DL. Soy protein intake by perimenopausal women does not effect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors. *Journal of Nutrition* 2001; 131: 2280-2287

DEWELL A, HOLLENBECK CB, BRUCE B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 118-121

DIERKES S. *Der Gesundheitsbrockhaus* (Lexikonredaktion des Verlags F.A. Brockhaus, Hrsg). 4. Auflage, Verlag Brockhaus, Mannheim, 1999

DIETZE-SCHROEDER D, SELL H, UHLIG M, KOENEN, ECKEL J. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes* 2005; 54: 2003-2011

DiGIANNI LM, GARBER JE, WINER EP. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (18s): 34-38

DOHRN M. Toxokinine, Stoffe mit sexualhormonartiger Wirkung aus Pflanzenzellen. *Medizinische Klinik* 1926; 37: 1417-1419

DYCK JR, BERTHIAUME LG, THOMAS PD, KANTOR PF, BARR AJ BARR R, SINGH D, HOPKINS T, VOILLEY N, PRENTKI M, LOPASCHUK GD. Characterization of rat liver malonyl-CoA carboxylase and the study of its role in regulating fatty acid metabolism. *Biochemical Journal* 2000; 350: 599-608

EBERMANN R, ELMADFA I. Pflanzliche Lebensmittel. In: *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung*. Springer Verlag, Wien, 2008, 378-388

EISENBERG DM, DAVIS RB, ETTNER SL, APPEL S, WILKEY S, VAN ROMPAY M, KESSLER RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280: 1569-1575

ELDRIDGE AC, KWLEK WF. Soybean and isoflavones: effect of environment and variety on consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1983; 31: 394-396

ELMADFA I, FREISLING H, BLACHFELNER J, HAAS K, RUST P, WEICHSELBAUM E. Zweiter Wiener Ernährungsbericht 2004. 1. Auflage, Wien, August 2005

ELMADFA I, FREISLING H, KOENIG J, BLACHFELNER J, CVITKOVICH-STEINER H, GENSER D, GROSSGUT R, HASSAN-HAUSER C, KICHLER R, KUNZE M, MAJCHRZAK D, MANAFI M, RUST P, SCHINDLER K, VOJIR F, WALLNER S, ZILBERSZAC A. Österreichischer Ernährungsbericht. 1. Auflage, Wien, Oktober 2003

ENDOGENOUS HORMONES BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institut* 2003; 95: 1218-26.

ERNST E. Why alternative medicines are used. *Pharmaceutical Journals* 2005; 275: 55

EUROPÄISCHES PARLAMENT. Bericht über Brustkrebs in der Europäischen Union, (2202/2279 (INI)), Ausschuss für die Rechte der Frau und Chancengleichheit, 2003

FANG N, YU S, BADGER TM. Comprehensive phytochemical profile of soy protein isolate. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 2004; 52: 4012-4020

FARNSWORTH NR, BINGEL AS, CORDELL GA. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. *Journal of Pharmacological Sciences* 1975; 64: 717-754

FAURE ED, CHANTRE P, MARES P. Effects of a standardized extract on hot flushes: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-334

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for industry-estrogen and estrogen/ progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms, 2003: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5412dft.pdf> (23.02.2009)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Food labeling: Health claims: Soy protein and coronary heart disease. HHS: Final rule: Soy protein and coronary heart disease. Federal Register 1999; 64: 57700-57733
Internet: <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fr991026.html> (23.02.2009)

FRANKENFELD CL, ATKINSON C, THOMAS WK, GONZALEZ A, JOKELA T, WAEHAELAE K, SCHWARTZ SM, LI SS, LAMPE JW. High concordance of daidzein-metabolizing phenotypes in individuals measured 1 to 3 years apart. British Journal of Nutrition 2005; 94: 873-876

FU Y, LUO N, KLEIN RL, GARVEY WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. Journal of Lipid Research 2005; 46:1369-1379

GALLAGHER JC, SATPATHY R, RFFERTY K, HAYNAKA V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. Menopause 2004; 11: 290-198

GAO XP, LI RH, GUO SZ. The effect of soy isoflavone on bone metabolism in postmenopausal women. Journal of the Shanxi Medical University 2006; 37: 633-635

GARDNER CD, NEWELL KA, CHERIN R, HAKELL WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. American Journal of Nutrition 2001; 73: 728-735

GENAZZANI AR, GAMBACCIANI M, SCHNEIDER HPG, CHRISTIANSEN C. Postmenopausal osteoporosis: Therapeutic options. Climacteric 2005; 8: 99-109

GOMEZ B, ARDAKANI S, JU J, JENKINS D, CERELLI MJ, DANILOFF GY, KUNG VT. Monoclonal antibody assay for measuring bone specific alkaline phosphatase activity in serum. Clinical Chemistry 1995; 41: 1560-1566

GRACE PB, TAYLOR JI, LOW Y-L, LUBEN RN, MULLIGAN AA, BOTTING NP, DOWSWTT M, WELCH AA, KHAW K-T, WAREHAM NJ, DAY NE, BINGHAM SA. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. Cancer epidemiology, biomarkers and Prevention 2004; 13 (5): 698-707

GRAY RE, FITCH M, GOEL V, FRANSSSEN E, LABRECQUE M. Utilization of complementary/ alternative services by women with breast cancer. Journal of Health and social policy 2003; 16: 75-84

GRIESHOP CM, FAHEY GC Jr. Comparison of quality characteristics of soybeans from Brazil, China, and the United States. Journal of Agricultural Food Chemistry 2001; 49: 2669-2673

GUNNARSSON C, AHNSTROM M, KIRSCHNER K, OLSSON B, NORDENSKJOLD B, RUTQVIST LE, SKOOG L, STAL O. Amplification of HSD17B1 and ERBB2 in primary breast cancer. *Oncogene* 2003; 22 (1): 34-40

HAHN A, STROEHLE A, WOLTERS M. Sekundäre Pflanzenstoffe- Die neuen Vitamine. *Deutsche Apothekerzeitung* 2005; 5: 73-81

HALL JM, McDONNELL DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140 (12): 5566-5578

HAN KK, SOARES JM, JR HAIDAR MA, DE LIMA GR, BARACAT EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 389-394

HARGREAVES DF, POTTEN CS, HARDING C, SHAW LE, MORTON MS, ROBERTS SA, HOWELL A, BUNDRED NJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84 (11): 4017-4024

HARKNESS LS, FIEDLER K, SEHGAL AR, ORAVEC D, LERNER E. Decreased bone resorption with soy isoflavones supplementation in postmenopausal women. *Journal of Women's Health* 2004; 13: 1000-1007

HARP JB. New insights into inhibitors of adipogenesis. *Current Opinion in Lipidology* 2004; 15: 303-307

HARRIS DM, BESSELINK E, HENNING SM, GO VL, HEBER D. Phytoestrogens induce differential estrogen receptor alpha- or beta-mediated responses in transfected breast cancer cells. *Experimental Biology and Medicine* 2005; 230 (8): 558-568

HARRIS P, FINLAY IG, COOK A, THOMAS KJ, HOOD K. Complementary and Alternative medicine use by patients with cancer in Wales: a cross sectional survey. *Complementary Therapies in Medicine* 2003; 11: 249-253

HAUSMAN DB, DiGIROLAMO M, BARTNESS TJ, HAUSMAN GJ, MARTIN RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity Reviews* 2001; 2: 239-254

HEDLUND TE, MARONI PD, FERUCCI PG, DAYTON R, BAMES S, JONES K, MOORE R, OGDEN LG, WAEHAELAE K, SACKETT HM, GRAY KJ. Long-term dietary habits affect soy isoflavone metabolism and accumulation in prostatic fluid in Caucasian men. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 1400-1406

HENDERSON JW, DONATELLE RJ. Complementary and alternative medicine use by women after completion of allopathic treatment for breast cancer. *Alternative therapy in Health and Medicine* 2004; 10(1): 52-57

HERMANSEN K, SONDERGAARD M, HOIE L, CARSTENSEN M, BROCK B. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 228-233

HILAKIVI-CLARKE L, RAYGADA M, CHO E, SKAAR T, USSO I, CLARKE R. Prepubertal exposure to zearalenone or genistein reduces mammary tumorigenesis. *British Journal of Cancer* 1999; 80 (11): 1682-1688

HODGSON JM, PUDDEY IB, BEILIN LJ, MORI TA, CROFT KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: A Randomized controlled trial in humans. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 728-732

HORIUCHI T, ONOUCHI T, TAKAHASHI M, ITO H, ORIMO H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporosis International* 2000; 11: 721-724

HUNTLEY AL, ERNST E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms- A systemic review. *Maturitas* 2003; 47: 1-9

HUTCHINS AM, SLAVIN JL, LAMPE JW. Urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion after consumption of fermented and unfermented soy products. *Journal of the American Dietetic Association* 1995; 95: 545-551

HWANG JT, PARK IJ, SHIN JI, LEE SK, BAIK HW, HA J, PARK OJ. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyt differentiation process via activating AMP-activating protein kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 338: 694-699

HYODI I, AMANO N, EGUCHI K, NARABAYASHI M, IMANISHI J, HIRAI M, NAKANO T, TAKASHIMA S. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2645-2654

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Post-menopausal oestrogen therapy. In: *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1999a; 72: 399-450

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy. In: *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1999b; 72: 1-629

IRITANI N, NAGASHIMA K, FUKUDA H, KATSURADA A, TANAKA T. Effects of dietary proteins on lipogenetic enzymes in rat liver. *Journal of Nutrition* 1986; 116:190-197

JAKES RW, DUFFY SW, NG FC, GAO F, NG EH, SEOW A, LEE HP, YU MC. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy intake in Singapore Chinese women. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002; 11: 608-613

JENKINS DJ, KENDALL CW, JACKSON CJ, CONNELLY PW, PARKER T, FAULKNER D, VIDGEN E, CUNNANE SC, LEITER LA, JOSSE RG. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods in blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 365-372

JENKINS DJ, KENDALL CW, VIDGEN E, VUKSAN V, JACKSON CJ, AUGUSTIN LS, LEE B, GARSETTI M, AGARWAL S, RAO AV, CAGAMPANG GB, FULGONI V 3rd. Effect of soy-based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoproteins. *Metabolism* 2000; 49: 1496-1500

KANIS JA, McCLOSKEY EV. Risk factors in osteoporosis: Menopause, HRT and Osteoporosis. *Maturitas* 1998; 30: 229-233

KEINAN-BOKER L, VAN DER SCHOUW YT, GROBBEE DE, PEETERS PHM. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 282-288

KIM HK, NELSON-DOOLEY C, IA-FERA MA, YANG JY, ZHANG W, DUAN J, HARTZELL DL, HAMRICK MW, BAILE CA. Genistein decreases food intake, body weight, and fat pad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice. *Journal of Nutrition* 2006; 136: 409-414

KIM MK and KIM JH. Dietary intake of soy protein and tofu in association with breast cancer risk based on a Case-Control Study. *Nutrition and Cancer* 2008; 60 (5): 568-576

KING RA, BROADBENT JL, HEAD RJ. Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats. *Journal of Nutrition* 1996; 126: 176-182

KIRK CJ, HARRIS RM, WOOD DM, WARING RH, HUGHES PJ. Do dietary phytoestrogens influence susceptibility to hormone-dependent cancer by disrupting the metabolism of endogenous oestrogens? *Biochemical Society Transactions* 2001; 29: 209-216

KLUS K, BARZ W. Formation of polyhydroxylated isoflavones from the soybean seed isoflavones Daidzein and Glycitein by bacteria isolated from tempe. *Archives of Microbiology* 1995; 164: 428-434

KNIGHT DC, HOWES JB, EDEN JA, HOWES LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4: 13-18

KOTANODA K, DONGMEI Q. Comparison of time trends in female breast cancer incidence (1973–1997) in East Asia, Europe and USA, from cancer incidence in five continents, Vols IV–VIII. Japanese Journal of Clinical Oncology 2007; 37 (8): 638-639

KOTSOPOULOS D, DALAIS FS, LIANG YL, McGRATH BP, TEEDE HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. Climacteric 2000; 3:161-167

KREIJKAMP-KASPERS S, KOK L, GROBBEE DE, DE HAAN EH, ALEMAN A, LAMPE JW, VAN DER SCHOUW YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density and plasma lipids in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 2004; 292: 65-74

KRUSE HP. Metabolische Osteopathien. In: Innere Medizin (Greten H., Hrsg), Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2002; 552-561

KUHL H. Osteoporose. In: Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, UNI-MED Verlag AG, Bremen-London-Boston, 2006; 111-115

KUIPER GG, CARLSSON B, GRANDIEN K, ENMARK E, HAGGBLAD J, NILSSON S, GUSTAFSSON JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997; 138 (3): 863-870

KUIPER GG, LEMMEN JG, CARLSSON B, CORTON JC, SAFE SH, VAN DER SAAG PT, VAN DER BURG B, GUSTAFSSON JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endocrinology 1998; 139: 4252-4563

KUMAR NB, CANTOR A, ALLEN K, RICCARDI D, COX CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. Cancer 2002; 94 (4): 1166-1174

KURZER MS, XU X. Dietary phytoestrogens. Annual Review of Nutrition 1997; 17: 353-381

LAMARTINIERE CA. Timing of exposure and mammary cancer risk. Mammary Gland Biology and Neoplasia 2002; 7: 67-76

LAMPE JW, GUSTAFSON DR, HUTCHINS AM, MARTINI MC, LI S, WAEHAELAE K, GRANDITS GA, POTTER JD, SLAVIN JL. Urinary isoflanoid and lignan excretion on a Western diet: Relation to Soy, Vegetable, and Fruit intake. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 1999; 8: 699-707

LANG V, BELISLE F, OPPERT JM, CRAPLET C, BORNET FRJ, SLAMA G, GUY-GRAND B. Satiating effect of proteins in healthy subjects: Comparison of egg-albumin, casein, gelatin, soy protein, pea protein and wheat gluten. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67: 1197-1204

LANOU AJ, BERKOW SE, BARNARD ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: A Reevaluation of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115 (3): 792-794

LE BAIL JC, CHAMPAVIER Y, CHULIA AJ, HABRIOUX G. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3 β and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Science* 2000; 66 (14): 1281-1291

LEITNER B. Sterblichkeit und Ursachen. In: *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik (Statistik Austria, Hrsg). Verlag Österreich GmbH, Wien, 2008, 29-30*

LEJEUNE MP, WESTERTEP KR, ADAM TC, LUSCOMBE-MARSH ND, WESTERTEP-PLANTENGA MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83 (1): 89-94

LICHTENSTEIN AH, JALBERT SM, ADLERCREUTZ H, GOLDIN BR, RASMUSSEN H, SCHAEFER EJ, AUSMAN LM. Lipoprotein response to diets high in soy or animal protein with and without isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22: 1852-1858

LIHN AS, PEDERSEN SB, RICHELSEN B. Adiponectin: Action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Reviews* 2005; 6: 13-21

LINSEISEN J, PILLER R, HERMANN S, CHANG-CLAUDE J. Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *International Journal of Cancer* 2004; 101: 284-290

LOW Y-L; DUNNING AM, DOWSETT M; FOLKERT E; DOODY D; TAYLOR J; BHANIANI A; LUBEN R; KHAW K-T; WAREHAM NJ; BINGHAM SA. Phytoestrogen exposure is associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women and interact with ESR1 and NR1/2 gene variants. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2007; 16 (5): 1009-1016

LU LJ, ANDERSON KE, GRADY JJ, KOHEN F, NAGAMANI M. Decreased Ovarian hormones during a soya diet: Implications for breast cancer prevention. *Cancer Research* 2000; 60 (15): 4112-4121

LYDEKING-OLSEN E, BECK-JENSEN JE, SETCHELL KD, HOLM-JENSEN T. Soymilk or progesteron for prevention of bone loss: A 2 Year randomized , placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition* 2004; 43: 246-257

MA D-F, QIN L-Q, WANG P-Y, KATOH R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* 2008a; 27: 57-64

MA D-F, QIN L-Q, WANG P-Y, KATOH R. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: Meta-Analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008b; 62: 155-161

MACKEY R, EDEN J. Phytoestrogens and the menopause. *Climacteric* 1998; 1 (4): 302-308

MACKEY R, EKANGAKI A, EDEN JA. The effects of soy protein in women and men with elevated plasma lipids. *Biofactors* 2000; 12: 251-257

MAEKELAE S, DAVIS VL, TALLY WC, KORKMAN J, SALO L, VIHKO R, SANTTI R, KORACH KS. Dietary estrogens act through estrogen receptor mediated processes and show no antiestrogenicity in cultured breast cancer cells. *Environmental Health Perspectives* 1994; 102: 572-528

MARSHALL JR, MILLER AB, POTTER JD, SPEIZER FE, WILLETT WC, WOLK A, HUNTER DJ. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 535-540

MASKARINEC G, WILLIAMS AE, INOUE JS, STANCZYK FZ, FRANKE AA. A randomized isoflavone intervention among premenopausal women. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002; 11 (2): 195-201

McMICHAEL-PHILIPPS DF, HARDING C, MORTON M, ROBERTS SA, HOWELL A, POTTEN CS, BUNDRED NH. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68: 1431-1435

MEI J, JEUNG SSC, KUNG AWC. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 5217-5221

MEINERTZ H, NILAUSEN K, HILDEN J. Alcohol-extracted, but not intact, dietary soy protein lowers lipoprotein(a) markedly. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22: 312-316

MERZ-DEMLOW BE, DUNCAN AM, WANGEN KE, XU X, CARR TP, PHIPPS WR, KURZER MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 1462-1469

MESSINA M, NAGATA C, WU AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intake. *Nutrition and Cancer* 1006; 55(1): 1-12

MESSINA MJ, LOPRINZI CL. Soy for breast cancer survivors: A critical review of the literature. *Journal of Nutrition* 2001; 131: 3095-3108

MEZEI O, BANZ WJ, STEGER RW, PELUSO MR, WINTERS TA, SHAY N. Soy isoflavone exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264,7 cells. *Journal of Nutrition* 2003; 133: 1238-1243

MIKKELSEN PB, TOUBRO S, ASTRUP A. Effects of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: Comparisons between animal protein, vegetable protein and carbohydrate. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72: 1135-1141

MILLER WR, ANDERSON TJ, JACK WJL. Relationship between tumor aromatase activity, tumor characteristics and response to therapy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990; 37: 1055-1059

MILLER WR, O'NEILL J. The importance of local synthesis of oestrogen within the breast. *Steroids* 1987; 50: 537-547

MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27

MOLASSIOTIS A, FERNANDEZ-ORTEGA P, PUD D, OZDEN G, SCOTT JA, PANTELI V, MARGULIES A, BROWALL M, MAGRI M, SELVEKEROVA S, MADSEN E, MILOVICS L, BRUYNS I, GUDMUNDSDOTTIR G, HUMMERSTON S, AHMAD AM-A, PLATIN N, KEARNEY N, PATIRAKI E. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: A European survey. *Annals of Oncology* 2005; 16:655-663

MOLASSIOTIS A, SCOTT JA, KEARNEY N, PUD D, MAGRI M, SELVEKEROVA S, BRUYNS I, FERNANDEZ-ORTEGA P, PANTELI V, MARGULIES A, GUDMUNDSDOTTIR G, MILOVICS L, OZDEN G, PLATIN N, MURKIES AL, LOMBARD C, STRAUSS BJ, WILCOX G, BURGER HG, MORTON MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes:effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-195

MORABITO N, CRISAFULLI A, VERGARA C, GAUDIO A, LASCO A, FRISINA N, D'ANNA R, CORRADO F, PIZZOLEO MA, CINCOTTA M, ALTAVILLA D, IENTILE R, SQUADRITO F. Effects of Genistein and hormone replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: A randomized, double blind, placebo controlled controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; 17: 1904-1912

MORI M, SAGARA M, IKEDA K, MIKI T, YAMORI Y. Soy isoflavones improve bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2004; 31 (s2): 44-46

MULLEN E, BROWN RM, OSBORNE TF, SHAY NF. Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells. *Journal of Nutrition* 2004; 134: 2942-2947

MULLIGAN AA, WELCH AA, McTAGGART AA, BHANIANI A, BINGHAM SA. Intakes and sources of soya foods and sioflavones in a UK population cohort study (EPIC-Norfolk). *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 61 (2): 248-254

MURKIES AL, LOMBARD C, STRAUSS BJG, WILCOX G, BURGER HG, MORTON MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-195

NAGATA C, TAKATSUKA N, KURISU Y, SHIMIZU H. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 209-213

NAGEL SC, VOM SAAL FS, WELSHONS WV. The effective free fraction of estradiol and xenoestrogens in human serum measured by whole cell uptake assays: Physiology of delivery modifies estrogenic activity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1998; 217: 300-309

NELSON HD, HUMPHREY LI, NYGREN P, TEUTSCH SM, ALLAN JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288 (7): 872-881

NESTEL PJ, YAMASHITA T, SASAHARA T; POMEROY S, DART A, KOMESAROFF P, OWEN A, ABBEY M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17 (12): 3392-3398

NEWTON KM, BUIST DSM, KEENAN NL, ANDERSON LA, LA CROIX AZ. Use of Alternative Therapies for menopause symptoms: Results of a population-based survey. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 18-25

NIKANDER E, KILKKINEN A, ETSA-HEIKKILÄ M, ADLERCREUTZ H, PIETINEN P, TIITINEN A, YLIKORKALA O. A randomized, placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 1213-1220

NIKANDER E, METSÄE-HEIKKILÄ M, YLIKORKALA O, TIITINEN A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004a, 89: 1207-1212

NIKANDER E, TIITINEN A, LAITINEN K, TIKKANEN M, YLIKORKALA O. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004b; 89: 3567-3572

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: Position statement of the North American Menopause society. *Menopause* 2004; 11: 11-33

ØRGAARD A, JENSEN L. The effects of soy isoflavones on obesity. *Experimental Biology and Medicine* 2008; 233: 1000-1080

OWEN AJ, ROACH PD, ABBEY M. Regulation of low-density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a HepG2 cell model. *Annals of Nutrition and metabolism* 2004; 48: 269-275

PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA- A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74-108

PATIRAKI E. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer* (2006); 14: 260-267

PENOTTI M, FABIO E, MODENA AB, RINALDI M, OMODEI U, VIGANO P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 1112-1117

PERRY N, BROEDERS M, DE WOLF C, TÖRNBERG S, HOLLAND R, VON KARSA L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Commission-Directorate-General for Health and Consumer Protection 2006 (4. Auflage); ISBN: ISBN: 92-79-01258-4

POTTER SM, BAUM JA, TENG H, STILLMAN RJ, SHAY NF, ERDMAN JW. Soy protein and isoflavones: Their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68: 1375-1379

POZO-GUISADO E, ALVAREZ-BARRIENTOS A, MULERO-NAVARRO S, SANTIAGO-JOSEFAT B, FERNANDEZ-SALGUERO PM. The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MA-MB-231 human breast cancer cells: Cell-specific alteration of the cell cycle. *Biochemical Pharmacology* 2002; 64 (9): 1375-1386

POZO-GUISADO E, MERINO JM, MULERO-NAVARRO S, LORENZO-BANAYAS MJ, CENTENO F, ALVAREZ-BARRIENTOS A, SALGUERO PMF. Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF-kappaB. *International Journal of Cancer* 2005; 115 (1): 74-84

PROBST-HENSCH NM, PIKEMC, McKEAN-COWDIN R, STANCZYKFZ, KOLONEL LN, HENDERSON BE. Ethnic differences in post-menopausal plasma oestrogen levels: high oestrone levels in Japanese American women despite low weight. *British Journal of Cancer* 2000; 82 (11): 1867-1870

PURBA MB, LUKITO W, WAHLQVIST ML, KOURIS-BLAZOS A, HADISAPUTRO S, LESTIANI L, WATTANAPENPAIBOON N, KAMSO S. Food intake and eating patterns of Indonesian elderly before the 1998 economic crises. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 1999; 8: 200-206

PUSKA P, KOPERLAINEN V, HOIE LH, SKOVLUND E, LAHTI T, SMERUD KT. Soy in hypercholesterolaemia: A double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56: 352-357

QIN L-Q, XU J-Y, WANG P-Y, HOSHI K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: A Meta-Analysis of observational epidemiological studies. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2006; 52: 428-436

QUELLA SK, LOPRINZI CL, BARON DL, KNOST JA, SLOAN JA, LA VASSEUR BI, SWAN D, KRUPP KR, MILLER KD, NOVOTNY PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 1068-1074

RAISZ LG, RODAN GA. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2003; 31 (1): 15-24

REES RW, FEIGEL I, VICKERS A, ZOLLMAN C, McGURK R, SMITH C. Prevalence of Complementary therapy use by women with breast cancer: A population based survey. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 1359-1364

REICHE D. Roche-Lexikon Medizin (Hoffmann – La Roche AG, Hrsg). 5. Auflage, Verlag Urban und Fischer, München, 2003

RICE S, MASON HD, WHITEHEAD SA. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2006; 101 (4-5): 216-225

RICE S, WHITEHEAD SA. Phytoestrogens and breast cancer-promoters and protectors. *Endocrine-related Cancer* 2006; 13: 995-1015

RICHARDSON MA, SANDERS T, PALMER JL, GREISINGER A, SINGLETARY SE. Complementary/ alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (3): 2505-2514

RIEDER A. Erster Österreichischer Osteoporosebericht, 2007: http://www.alternmitzukunft.at/upload/3685_6354%20AMZ_OSTEOBericht_internet.pdf (23.02. 2009)

RIMBACH G, BOESCH-SAADATMANDI C, FRANK , FUCHS D, WENZEL U, DANIEL H, HALL WL, WEINBERG PD. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease- A molecular perspective. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 1308-1319

ROBERTS D, McNULTY A, CARESS A. Current issues in the delivery of complementary therapies in cancer care-policy, perceptions and expectations: An overview. *European Journal of Oncology Nursing* 2005; 9: 115-123

ROSEN ED. The transcriptional basis of adipocyte development. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 2005; 73: 31-34

SACKS FM, LICHTENSTEIN A, VAN HORN L, HARRIS W, KRIS-ETHERTON P, WINSTON M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular disease: An American heart association science advisory for professionals from the nutrition committee. *Circulation* 2006; 113: 1034-1044

SANCHEZ A, HUBARD RW. Plasma amino acids and the insulin/ glucagon ratio as an explanation for the dietary protein modulation of atherosclerosis. *Medical Hypotheses* 1991; 36: 27-32

SANDERS TA, DEAN TS, GRAIGNER D, MILLER GJ, WISEMAN H. Moderate intakes of intact soy protein rich in isoflavones compared with ethanol-extracted soy protein increase HDL but do not influence transforming growth factor beta (1) concentrations and hemostatic risk factors for coronary heart disease in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 373-377

SCAMBIA G, MANGO D, SIGNORILE PG, ANSEMI-ANGELI RA, PALENA C, GALLO D, BOMBARDELLI E, MORAZZONI P, RIVA A, MANCUSO S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: A pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-111

SCARBOROUGH P. European Cardiovascular disease statistics 2008. British Health Promotion Research Group, University of Oxford, 2008:
http://www.escardio.org/Policy/prevention/initiatives/MEP_Group/Documents/Scarborough-presentation.pdf (26.02.2009)

SCHEDIN PJ, BYERS T. Adolescent diet and the risk of breast cancer in adulthood: A role for Citamin A. *Nutrition* 1997; 13 (10): 924-925

SEO HS, DENARDO DG, JACQUOT Y, LAIOS I, VIDAL DS, ZAMBRANA CR. Stimulatory effect of genistein and apigenin on the growth of breast cancer cells correlates with their ability to activate ER alpha. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 99 (2): 121-134

SETCHELL KDR. Soy isoflavones- Benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Journal of the American College of Nutrition* 2001; 20 (5): 354-362

SETCHELL KDR, ADLERCREUTZ H. The excretion of two new phenolic compounds (180/442 and 180/410) during the menstrual cycle and in pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry* 1979; 11: 15-16

SETCHELL KDR, BORRIELLO SP, HULM P, KIRK DN, AXELSON M. Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 1984; 40:569-578

SETCHELL KDR, BROWN NM, DESAI P, ZIMMER-NECHEMIAS L, WOLFE BE, BRASHEAR WT, KIRSCHNER AS, CASSIDY A, HEUBI JE. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *Journal of Nutrition* 2001; 131 (s4): 136-175

SETCHELL KDR, BROWN NM, LYDEKING-OLSEN E. The Clinical importance of the metabolite equol- A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 3577-3584

SETCHELL KDR, CASSIDY A. Dietary isoflavones: Biological effects and relevance to human health. *Journal of Nutrition* 1999; 129 (3): 758-767

SETCHELL KDR, CLERICI C, LEPHART ED, CLE SJ, HEENAN C, CASTELLANI D, WOLFE BE, NECHEMIAS-ZIMMER L, BROWN NM, LUND TD, HANDA RJ, HEUBI JE. S-Equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 81: 1072-1079

SETCHELL KDR, ZIMMER-NECHEMIAS L, CAI J, HEUBI JE. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *The Lancet* 1997; 350: 23-27

SHU XO, JIN F, DAI Q, WEN W, POTTER JD, KUSHI LH, RUAN Z, GAO Y-T, ZHENG W. Soyfood intake duuring adolscence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2001; 10: 483-488

SIMPSON ER, MISSO M, HEWITT KN, HILL RA, BOON WC, JONES ME, KVACIC A, ZHOU J, CLYNE CD. Estrogen – The Good, the bad, and the unexpected. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 322-330

SIMONS LA, VON KONIGSMARK M, SIMONS J, CELERMAJER DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *American Journal of Cardiology* 2000; 85: 1297-1301

SIRTORI CR, BOSISIO R, PAZZUCCONI F, BONDIOLI A, GATTI E, LOVATI MR, MURPHY P. Soy milk with a high glycitein content does not reduce low density lipoprotein cholesterolemia in tape II hypercholesterolemic patients. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2002; 46: 88-92

SKOV AR, TOUBRO S, RONN B, HOLM L, ASTRUP A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *International Journal of Obesity and related metabolic disorders* 1999; 23: 528-536

SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, JAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR, GOLDBOHN RA, GRAHAM S, HOLMBERG L, HOWE GR, MARSHALL JR, MILLER AB, POTTER JD, SPEIZER FE, WILLETT WC, WOLK A, HUNTER DJ. Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279 (7): 535-540

SONG KB, ATKINSON C, FRANKENFELD CL, JOKELA T, WAEHAELAE K, THOMAS WK, LAMPE JW. Prevalence of daidzein-metabolizing phenotypes differs between Caucasian and Korean American women and girls. *Journal of Nutrition* 2006; 136: 1347-1351

SQUADRITO F, ALTAVILLA D, MORABITO N, CRISAFULLI A, D'ANNA R, CORRADO F, RUGGERI P, CAMPO GM, CALAPAI G, CAPUTI AP, SQUADRITO G. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2002; 163: 339-347

STATISTIK AUSTRIA. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007, Wien 2007a: http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/publdetail?id=4&listid=4&detail=457 (12.03.2009)

STATISTIK AUSTRIA. Die häufigsten Todesursachen in Österreich, 2007b: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/031382.html (26.02.2009)

STATISTIK AUSTRIA. Todesursachenkategorien, 2007c: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewaehlte/index.html (25.02.2009)

STATISTIK AUSTRIA. Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht, 2005a: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/020524.html (16.09.2008)

STATISTIK AUSTRIA. Brust, 2005b: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html (15.03.2009)

STATISTIK AUSTRIA. Bösartige Neubildungen der weiblichen Brustdrüse. In: Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich, 2004a, 47

STATISTIK AUSTRIA. Österreichisches Krebsregister und Todesursachenstatistik. In: Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich, 2004b, 46

STEINBERG FM, GUTHRIE NL, VILLABLANEA AC, KUMAR K, MURRAY MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. American Journal of Clinical Nutrition 2003; 78: 123-130

ST GERMAIN A, PETERON CT, ROBINSON JG, ALEKEL DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. Menopause 2001; 8:17-26

STROM BL, SCHINNAR R, ZIEGLER EE, BARNHART KT, SAMMEL MD, MACONES GA, STALLINGS VA, DRULIS JM, NELSON SE, HANSON SA. Exposure to soy based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. Journal of the American Medical Association 2001; 286 (7): 807-814

SUBRAMANIAN A, SALHAB M, MOKBEL K. Oestrogen producing enzymes and mammary carcinogenesis: A review. Breast Cancer Research Treatment 2008; 111: 191-202

TEEDE HJ, DALAIS FS, KOTSOPOULOS D, LIANG YL, DAVIS S, McGRATH BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: A placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 3053-3060

TEIXEIRA SR, POTTER SM, WEIGEL R, HANNUM S, ERDMAN JW Jr, HASLER CM. Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 weeks on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesteremic men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 1077-1084

THANOS J, COTTERCHIO M, BOUCHER BA, KREIGER N, THOMPSON LU. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *Cancer, Causes and Control* 2006; 17: 1253-1261

TINDLE HA, DAVIS RB, PHILLIPS RS, EISENBERG DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Alternative Therapy in Health and Medicine* 2005; 11(1): 42-49

TOBIAS JH, COMPSTON JE. Does estrogen stimulate osteoblast function in postmenopausal women. *Bone* 1999; 24: 121-124

TONSTAD S, SMERUD K, HOIE L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 78-84

TOVAR AR, TORRE-VILLALVAZO I, OCHOA M, ELIAS AL, ORTIZ V, AGUILAR-SALINAS CA, TORRES N. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/ fa rats. *Journal of Lipid Research* 2005; 46: 1823-1832

TROCK BJ, HILAKIVI-CLARKE L, CLARKE R. Meta-Analysis of soy intake and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 (7): 459-471

UESUGI T, FUKUI Y, YAMORI Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: A four week study. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21: 97-102

UESUGI T, TODA T, OKUHIRA T, CHEN J-T. Evidence of estrogenic effect by the three month intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women. *Endocrine Journal* 2003; 50: 613-619

UPMALIS DH, LOBO R, BRADLY L, WARREN M, CONE FL, LAMIA CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-242

USUI T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocrine Journal* 2006; 53: 7-20

VAN DEN BRANDT, SPIEGELMAN D, YAUN SS, ADAMI HO, BEESON L, FOLSOM AR, FRASER G, GOLDBOHN A, GRAHAM S, KUSHI L, MARSHALL JR, MILLER AB, ROHAN T, SMITH-WARNER SA, SPEIZER FE, WILLETT WC, WOLK A, HUNTER DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152: 514-27

VAN DER WOUDE H, TER VELD MG, JACOBS N, VAN DER SAAG PT, MURK AJ, RIETJENS IM. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor. *Molecular Nutrition and Food Research* 2005; 49 (8): 763-771

VAN HORN L, LIU K, GERBER J, GARSIDE D, SCHIFFER L, GERNHOFER N, GREENLAND P. Oats and soy in lipid-lowering diets for women with hypercholesterolemia: Is there synergy? *Journal of the American Dietetic Association* 2001; 101: 1319-1325

VAN PATTEN CL, OLIVOTTO LA, CHAMBERS GK, GELMON KA, HISLOP TG, TEMPLETON E, WATTIE A, PRIOR JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1449-1455

VELASQUEZ MT, BHATHENA SJ. Role of dietary soy protein in obesity. *International Journal of Medical Sciences* 2007; 4 (2): 72-82

VERHEUS M, GILS CH, KREIJKAMP-KASPERS S, KOK L, PEETERS PHM, GROBBEE DE, SCHOUW YT. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008; 17 (10): 2632-2638

VIGNA GB, PANSINI F, BONACCORSI G, ALBERTAZZI P, DONEGA P, ZANOTTI L, DE ALOYSIO D, MOLLICA G, FELLIN R. Plasma lipoproteins in soy treated postmenopausal women: A double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2000; 10: 315-322

WANGEN KE, DUNCAN AM, Xu X, KURZER MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *American Journal of Nutrition* 2001; 73: 225-231

WASHBURN S, BURKE GL, MORGAN T, ANTHONY M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7-13

WEGGEMANS RM, TRAUTWEIN EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL, cholesterol concentrations in humans: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 940-946

WEIGLE DS, BREEN PA, MATTHYS CC, CALLAHAN HS, MEEUWS KE, BURDEN VR, PURNELL JQ. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82: 41-48

WEST SG, HILPERY KF, JUTURU V, BORDI P, LAMPE JW, MOUSA SA, KRIS-ETHERTON PM. Effects of including soy protein in a blood cholesterol lowering diet on markers of cardiac risk in men, and postmenopausal women $\pm$ hormone replacement therapy. *Journal of Womens Health* 2005; 14: 253-262

WHITEHEAD SA, RICE S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 20: 45-61

WOLTERS M, HAHN A. Sojaisoflavone- Ein Therapeutikum gegen menopausale Beschwerden. *Wiener Medizinische Wochenschau* 2004; 154 (13-14): 334-341

WONG WW, SMITH EO, STUFF JE, HACHEY DL, HEIRD WC, POWNELL HJ. Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic men. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68: 1385-1389

WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact sheet N° 297: Cancer, 2009: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/print.html> (08.03.2009)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO, 2007: <http://www.euro.who.int/document/e89858G.pdf> (27.02.2009)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact Sheet N° 311: Obesity and Overweight, 2006
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>. (27.02.2009)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series 921, Geneva 2003

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva 2000

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/ FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). Vitamin and mineral requirements in human nutrition: Report of a joint FAO/ WHO expert consultation. Second edition, Geneva 2004

WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 2002; 288: 321-333

WU AH, WAN P, HANKIN J, TSENG C-C, YU MC, PIKE MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. Carcinogenesis 2002; 23 (9): 1491-1496

YAGER JD, DAVIDSON NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. New England Journal of Medicine 2006; 354 (3): 270-282

YAMAMOTO S, SOBUE T, KOBAYASHI M, SASAKI S, TSUGANE S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. Journal of the National Cancer Institute 2003; 95 (12): 906-913

YAMASHITA T, SASAHARA T, POMEROY SE, COLLIER G, NESTEL PJ. Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat based-diet and a plant-based diet. Metabolism 1998; 47: 1308-1314

YAMORI Y, MORIGUCHI EH, TERAMOTO T, MIURA A, FUKUI Y, HONDA KI, FUKUI M, NARA Y, TAIRA K, MORIGUCHI Y. Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: A ten week study. Journal of the American College of Nutrition 2002; 21: 560-563

YE JY, LEE JJ, LIM Y, KIM TJ, JIN YR, SHEEN YY, YUN YP. Genistein inhibits rat aortic muscle cell proliferation through the induction of p27kip1. Journal of Pharmacological Sciences 2008; 107 (1): 90-98

YI YB, SHU YX. Soy isoflavone intake attenuated bone loss in postmenopausal women. Acta Nutr SINICA 2004; 26: 49-53

YOUNG VR. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition. Journal of the American Dietetic Association 1991; 91: 828-835

YUE W, BERSTEIN LM, WANG JP, CLARK GM, HAMILTON CJ, DEMERS LM, SANTEN RJ. The potential role of estrogen in aromatase regulation in the breast. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2001; 79 (1-5): 157-164

ZHAN S und HO SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. American Journal of Clinical Nutrition 2005; 81: 397-408

ZIEGLER R. Osteoporose: Aktuelle Diagnostik und Therapie. Orthopädische Praxis 2002; 38: 570-577

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name:	Katrin Schöggli
Geburtsdatum:	02.12.1982
Geburtsort:	Judenburg
Staatsbürgerschaft:	Österreich
Familienstand:	ledig

Schul Ausbildung

seit 10. 2001	Diplomstudium der Ernährungswissenschaften an der Universität Wien
---------------	---

06. 2001	Maturaabschluss
----------	-----------------

1993-2001	Bundesgymnasium: A- 8700 Wien
-----------	-------------------------------

Berufserfahrung

seit 10. 2006	Mitwirkung bei dem Projekt „Good Food 4 Kids“, Wien
---------------	--

seit 11. 2001	Geringfügige Beschäftigung bei Intersport Eybl
---------------	--

08. 2007-10. 2008	Nebenjob in der NÖM AG, Baden
-------------------	-------------------------------

08. 2007	Praktikum in der NÖM AG, Baden
----------	--------------------------------

08. 2007	Praktikum am LKH Mürzzuschlag
----------	-------------------------------

10. 2006-03. 2007	Nebenjob in der NÖM AG, Baden
-------------------	-------------------------------

07. – 08. 2003	Praktikum bei Weiss-Fleischveredelung, Leoben
----------------	---

08. 2002	Praktikum bei Weiss-Fleischveredelung, Leoben
----------	---

Wien, April 2009