



Soja, Sojaisoflavone und gesundheitliche Auswirkungen

Teil 1

Angela Mörixbauer

Sojalebensmittel sind nicht nur in Asien, sondern mittlerweile auch in Europa und den USA sehr beliebt – nicht zuletzt aufgrund des Trends zu veganer und vegetarischer Ernährung sowie aus Gründen der Nachhaltigkeit, um den Fleischkonsum zu reduzieren. Sojaprodukte sind in der Küche vielseitig einsetzbar und bereichern durch ihre hohe Nährstoffdichte und biologische Wertigkeit des Proteins eine pflanzenbetonte Ernährung. Insbesondere der hohe Gehalt an Phytoöstrogenen bringt eine Reihe gesundheitsförderlicher Wirkungen mit sich [1–3]. Gleichzeitig verunsichert jedoch gerade dieser, da v. a. im Internet und in sozialen Medien oft Gegenteiliges behauptet wird, wie die Sichtung von über 500 Print-, Online- und Social-Media-Clippings im Zeitraum Oktober bis Dezember 2018 zeigte [4]. Da ist von Verweiblichung bei Männern, verringerter Fertilität, schädlicher Wirkung bei Brustkrebs und nachteiliger Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion die Rede. Die aktuelle wissenschaftliche Literatur bestätigt dies allerdings nicht, sondern weist vielmehr auf positive gesundheitliche Wirkungen von Sojalebensmitteln und -inhaltsstoffen hin.

Einleitung

Wer zu Soja und seinen gesundheitlichen Wirkungen im Web surft, findet von der „Superbohne“ bis zu „Giftmüll“ die gesamte Bandbreite. Auch in der wissenschaftlichen Literatur scheint die Lage auf den ersten Blick nicht eindeutig. Jährlich erscheinen dazu rund 2 000 wissenschaftliche Studien. Bedenken, die vor zwei Jahrzehnten noch gerechtfertigt waren, wurden mittlerweile ausgeräumt – etwa jene zur nachteiligen Wirkung bei Brustkrebspatientinnen. Doch gerade SojagegnerInnen beziehen ihre Argumente oft

aus veralteten Quellen und übertragen Ergebnisse aus In-vitro-Studien und Tierversuchen einfach auf den Menschen. Speziell bei Soja ist hier Vorsicht angebracht, denn die meisten Tiere inklusive Nager und Primaten metabolisieren Isoflavone (Phytoöstrogene) wesentlich anders als Menschen [5].

Im Jahr 2016 ist im Kopp Verlag ein 500-Seiten-Werk über Soja erschienen, das auf den ersten Blick durchaus seriös anmutet: „Soja – Die ganze Wahrheit. Die Schattenseiten der ‚gesunden‘ Ernährung“ [6]. Die Autorin, eine US-amerikanische Ernährungswissenschaftlerin,

untermauert ihren Feldzug gegen Soja darin mit hunderten durchaus seriösen Studien aus anerkannten Journals. Allerdings, und das ist die Crux daran, fast alle Literaturzitate stammen aus der Zeit vor 2004. Damals ist das Buch in den USA erschienen. Der Verlag hat 2016 lediglich die deutsche Übersetzung herausgebracht.

Häufig beruhen variierende Forschungsergebnisse auf Unterschieden im Studiendesign sowie der untersuchten Population. So zeigen Daten aus Beobachtungsstudien in Asien einen stärkeren Zusammenhang zwischen Soja und Gesundheit

als jene an kaukasischen Kohorten. Die Gründe sind vielfältig. Beobachtungsstudien v.a. in Asien stützen sich meist auf den Konsum traditioneller, meist fermentierter Sojalebensmittel wie Tofu, Miso, Tempeh oder Sojamilch. Studien mit kaukasischen Kohorten oder Probanden kommen häufig zu keinen eindeutigen Ergebnissen, weil offenbar die konsumierte Menge an Sojaprodukten in Europa und den USA zu gering ist, und speziell in den USA oft Isolate und stark verarbeitete Sojaprodukte verzehrt werden [1]. Klinische Studien wiederum fokussieren auf isolierte Einzelkomponenten, hauptsächlich Sojaprotein und Isoflavone, teilweise in Mengen, die

mit herkömmlichen Sojalebensmitteln nicht aufgenommen werden könnten. Doch Soja enthält eine Reihe weiterer Inhaltsstoffe, die sowohl einzeln als auch in Kombination unterschiedliche physiologische Wirkung zeigen. Produktions-, Verarbeitungs- und Zubereitungsprozesse beeinflussen ebenfalls Nährstoff- und Isoflavongehalt. Darüber hinaus ist relevant, welche Sojakomponenten verarbeitet werden, denn wie auch Getreide bestehen Sojabohnen u. a. aus Samenschale, Keimling und Endosperm. Relevant ist außerdem, ob jemand von Kindheit an, ab dem Erwachsenenalter oder lediglich für die Studiendauer Soja konsumiert [2].

In den letzten Jahren weisen zudem immer mehr Forschungsergebnisse darauf hin, dass die Fähigkeit zur Metabolisierung des Soja-Isoflavons Daidzein zum biologisch besser verfügbaren Equol (III) Abschnitt „Equol“) sowohl interindividuell als auch je nach Population unterschiedlich ist und somit Studienergebnisse deutlich beeinflusst [3, 7].

Soja-Isoflavone

Isoflavone zählen zur Gruppe der Phytoöstrogene. Zwar kommen diese in zahlreichen Pflanzen vor, Soja sticht jedoch durch seine auf-

Sojaprodukte im Porträt	
Edamame	eine eigene Sojabohnensorte; gekochte unreife grüne Sojabohnen, die direkt aus der Hülse gegessen werden
Miso	Gedämpfte Sojabohnen, Getreide und Wasser werden mit Koji (Edelschimmel) zu einer cremigen, aromatischen Paste fermentiert.
Natto	gekochte und fermentierte Sojabohnen
Nimame	gekochte ganze Sojabohnen
Okara	Sojapülpe, ein Nebenprodukt der Sojadrinkproduktion
Seidentofu	nicht abgetropfter Tofu mit besonders hohem Wassergehalt und puddingähnlicher Konsistenz
Sojaflocken	geschälte, getoastete und zu Flocken gepresste Sojabohnen
Sojajogurt	fermentiertes Produkt aus Sojadrink
Sojamehl	gedämpfte, getrocknete, vermahlene Sojabohnen
Soja“milch“	Eingeweichte und abgegossene Sojabohnen werden püriert, mit Wasser vermischt, gekocht und abgeseiht. Rechtlich darf für entsprechende Produkte nur der Begriff „Sojadrink“ verwendet werden.
Sojanüsse	trocken geröstete Sojabohnen
Sojaöl	Durch Pressen oder Extraktion aus Sojabohnen gewonnenes Speiseöl; da sich Sojabohnen nicht zum Kaltpressen eignen, wird es raffiniert.
Sojasprossen	Die „echten“ Sojasprossen müssen vor dem Verzehr gekocht werden. In unseren Breiten werden üblicherweise die Sprossen aus der Mungbohne als Sojasprossen bezeichnet.
Sojasoße	Würzsoße; Wasser, Sojabohnen, Salz und evtl. Getreide werden mit speziellen Schimmelpilzen (Koji) fermentiert; der Vorgang kann bei edlen Sojasoßen bis zu fünf Jahre dauern.
Sufu	ähnlich wie Tofu ein fermentiertes, käseähnliches Sojaprodukt
Tempeh	Gekochte, enthülste Sojabohnen werden mit Schimmelpilzen beimpft, in perforierte Plastikbeutel verpackt und bei ca. 30 °C einen Tag lang zu einem schnittfesten Block fermentiert.
Texturiertes Soja (TVP, textured vegetable protein)	Gemahlene Sojabohnen werden in mehreren Pressgängen entfettet und mittels Extruder in die gewünschte Form gebracht (z. B. Steak, Medaillon, Würfel, Granulat).
Tofu	Sojadrink wird mit Nigari (Meersalz bitterextrakt), Magnesiumchlorid oder Kalziumsulfat zum Gerinnen gebracht, der Sojabruch wird entwässert und anschließend in Blöcke gepresst. Die Herstellung gleicht der Käseproduktion.
Yuba	Haut, die sich auf erhitztem Sojadrink bildet und anschließend getrocknet wird

fallend hohen Gehalte heraus. Die darin enthaltenen Isoflavone liegen fast ausschließlich als inaktive glykosidische Verbindungen vor. Im Gastrointestinaltrakt werden diese dann zu Aglykonen hydrolysiert, was sie für den Menschen deutlich besser verfügbar macht [8]. Bei fermentierten Soja-Lebensmitteln übernehmen Bakterien bereits während des Fermentationsvorgangs diese Hydrolyse. Die wichtigsten Isoflavone in Soja sind Genistein (50%), Daidzein (40%) und Glycitein (10%) im Proteinanteil [5, 9].

Isoflavone ähneln in ihrer Struktur dem weiblichen Sexualhormon Östrogen. Sie sind aber keine „pflanzlichen Östrogene“, da sie selektiv fast ausschließlich am zellschützenden Östrogenrezeptor-Beta (ER-Beta, *estrogen receptor*) binden, die Bindungsaffinität zum ER-Alpha ist marginal. So liegt im Vergleich zu Östradiol die Bindungsaffinität von Genistein zu ER-Alpha nur bei 4%, jene zu ER-Beta dagegen bei 87% (■ ■ ■ mehr zur Wirkweise im Abschnitt „Brustkrebs“).

Zur Bestimmung der direkten Interaktion mit dem ER wurde die re-

lative Bindungsaffinität (RBA) von Isoflavonen und einigen Metaboliten ermittelt, wobei die Wirkung von Östradiol mit 100% angesetzt wird. Eine RBA von > 1% wurde nur für Genistein und Equol gemessen, für alle anderen Isoflavone lagen die Werte zwischen < 0,01 und 0,5%, sowohl für ER-Alpha als auch für ER-Beta [10].

Der Begriff selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren („Phyto-SERM“, *selective estrogen receptor modulator*) ist daher treffender, denn Sojaiso- flavone wirken bei niedrigem endogenen Östrogenspiegel als ER-Agonisten, bei hohen Östrogenspiegeln dagegen als ER-Antagonisten [11]. Pharmazeutische SERMs wie Tamoxifen und Raloxifen werden schon seit längerem zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt, Raloxifen auch zur Osteoporose-Behandlung [12].

Aufgrund der östrogenähnlichen Wirkung von Isoflavonen kamen in der Vergangenheit v. a. in Bezug auf menopausale Frauen Sicherheitsbedenken auf, insbesondere bei Einnahme hoher Isoflavonmengen über Supplemente. Auf Basis einer um-

fassenden Evaluation der Literatur kam jedoch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) 2015 zum Schluss, dass Isoflavone bei einer täglichen Zufuhr von 35–150 mg als Supplemente bei postmenopausalen Frauen keine nachteiligen Wirkungen auf die untersuchten Organe Brustdrüse, Schilddrüse und Uterus zeigen [13].

Equol

Ein wesentlicher Grund für uneinheitliche Studienergebnisse scheint die individuell unterschiedliche Fähigkeit zur Equol-Produktion zu sein. Manche Menschen können das Sojaiso- flavon Daidzein mittels bestimmter Darmbakterien zum Metaboliten Equol umwandeln. Unter VegetarierInnen und in Asien, wo Sojaprodukte zum Ernährungsalltag gehören, ist das im Schnitt etwa jede/r Zweite (50–60%), in den USA und Europa nur rund jede/r Vierte (20–35%). Equol ist für den Menschen jedoch deutlich besser bioverfügbar als andere Sojaiso- flavone [7, 14].

Equol-ProduzentInnen profitieren deshalb stärker vom Sojakonsum, da der Metabolit eine deutlich höhere Affinität besitzt, an ER-Beta zu binden als die Vorstufe Daidzein. Deshalb ist es wichtig, die Fähigkeit zur Equolproduktion von StudienteilnehmerInnen zu bestimmen, wenn der Zusammenhang zwischen Sojakonsum und gesundheitlichen Outcomes untersucht wird. Dies geschieht mittels Messung von Daidzein und Equol im Harn. Leider haben dies erst wenige Studien berücksichtigt. Verglichen mit ProbandInnen, die keine Soja-Lebensmittel konsumieren, besitzen Soja-KonsumentInnen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit zur Equolproduktion.

Regelmäßiger Sojaverzehr scheint daher positiv mit der Fähigkeit zur Equolproduktion zusammenzuhängen [7].

Faktoren, die die Darmbesiedelung beeinflussen, etwa Antibiotika-Einnahme oder Veränderung der Er-



Stark verarbeitete Sojaprodukte enthalten je nach Verarbeitungsprozess um bis zu 90 % weniger Isoflavone als traditionelle und fermentierte Sojalebensmittel.

Region	Soja und Sojalebensmittel (g)	Sojaprotein (g)	Isoflavone (mg)
USA	k. A.	k. A.	0,73–3,3
Europa	k. A.	k. A.	0,37–4,5
VegetarierInnen und Soja-KonsumentInnen (Europa)	k. A.	8,42–9,25	3,2–30
China	23,5–135,4	2,5–10,3	6,2–75,7
Japan	50,7–102,1	6–11,3	22,6–54,3
Korea	21,07	7,4–8,5	14,88

Tab. 1: Sojakonsum pro Tag [3]

k. A. = keine Angabe

nahrungsgewohnheiten, wirken sich somit auch auf die Fähigkeit zur Equol-Produktion aus [14].

Sojakonsum

Ein anderer Faktor für Ergebnisvariationen sind Unterschiede im Sojakonsum zwischen asiatischen und nicht asiatischen Ländern. So liegt die durchschnittliche Aufnahme von Sojaisoflavonen in Japan bei 23–54 mg/Tag, während sie in den USA und Europa weniger als 3 mg/Tag ausmacht (♦ Tabelle 1). Dabei gibt es ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit höherer Aufnahme in nordeuropäischen Ländern, sodass die Bandbreite der Isoflavonaufnahme in europäischen Ländern zwischen 0,37 und 4,5 mg/Tag liegt. Insgesamt ist es aufgrund der großen Unterschiede im Sojakonsum verschiedener Populationen äußerst schwierig, durchschnittliche Zufuhrmengen anzugeben.

Nicht nur die Zufuhrmenge, auch die Isoflavonquellen unterscheiden sich. In den USA stehen vorrangig hochverarbeitete Sojaprodukte auf dem Speiseplan, während AsiatInnen v. a. traditionelle und oft fermentierte Sojalebensmittel essen [1]. Dies beeinflusst die Aufnahme von Isoflavonen, da deren Gehalt in stark verarbeiteten Sojaprodukten und je nach Verarbeitungsprozess um bis zu 90 % abnehmen kann [3].

In Asien wird Soja typischerweise in Form von Produkten aus der ganzen Sojabohne konsumiert: Edamame, Nimame, Sojanüsse, Tempeh, Natto,

Sojamilch, Tofu, Yuba und Okara (♦ Kasten „Sojaprodukte im Porträt“). In den USA sind Sojaprodukte aus isolierten und stark verarbeiteten Sojakomponenten typisch: Energie- oder Proteinriegel aus isoliertem Sojaprotein, Proteinpulver, Getränke und Eis auf Sojaproteinbasis, Fleischersatzprodukte aus texturiertem Sojaprotein oder mit Sojamehl angereicherte Getreideflocken, außerdem Sojaisoflavon-Supplemente [2].

Die wichtigsten Quellen für Sojaisoflavone sind Sojabohnen, Soja-Proteinisolat, Tofu, Sojamilch und fermentierte Produkte wie Miso, Natto und Tempeh. Verschiedene Faktoren beeinflussen jedoch den Isoflavongehalt (♦ Tabelle 2) und die Bioverfügbarkeit: Sorte, Klima, Anbaugebiet, Reifegrad, Verarbeitung oder Textur [3, 8].

Eine Analyse US-amerikanischer und japanischer Sojabohnen ergab einen Isoflavongehalt von 1,2–4,2 mg/g. Verarbeitungsschritte reduzieren den Isoflavongehalt. Die zweite Generation an Sojaprodukten wie Tofu enthält nur mehr 6–20% des Gehalts in unverarbeiteten Sojabohnen [15]. 30-minütiges Tiefkühlen reduzierte den Isoflavongehalt in Natto um fast 45 % [16]. Sojadrink und Tofu liefern etwa 2 mg Isoflavone pro 100 g Sojaprotein, Sojamehl dagegen rund 5 mg, weil der Backvorgang den Gehalt kaum beeinflusst [17].

Sojadrink und texturiertes Sojaprotein (TVP) enthalten v. a. Glykoside, während Tempeh, Miso, Natto und fermentierter Sojadrink aufgrund der mikrobiologischen Aktivität während des Reifeprozesses eher Aglykone enthalten. Die Bioverfüg-

barkeit von Isoflavonen in flüssiger Matrix ist außerdem höher als jene in fester [3].

Zufuhrempfehlungen

Um von den positiven Wirkungen von Sojaisoflavonen zu profitieren, scheint eine tägliche Zufuhr von 50–100 mg sinnvoll zu sein [3]. Studienergebnisse und Empfehlungen beziehen sich oft auf den Konsum „moderater“ Sojamengen. Das *American Institute for Cancer Research (AICR)* definiert diese als ein bis zwei Portionen traditioneller Sojaprodukte pro Tag und erklärt

Sojaprodukt	Gesamtisoflavongehalt (mg/100 g)
Sojamehl	173
Sojabohnen roh	155
Sojamehl entfettet	151
Sojanüsse	149
Soja-Proteinisolat (SPI)	91
Natto	82
Yuba	45
Miso	41
Tofu	13–35
Edamame	18
Soja-Lezithin	16
Sufu	14
Sojadrink	1–11
Okara	9
Tempeh	4
Sojasoße (Shoyu)	1
Sojaöl	0

Tab. 2: Isoflavongehalte unterschiedlicher Sojaprodukte (nach [3])



a

© nipapornam/istock/Thinkstock



b

© bonchinn/istock/Getty Images Plus

c



Traditionelle Sojaprodukte bestehen meist aus der gesamten Sojabohne: Edamame (a), Nimame (b), Okara/Sojapressrückstand (c), Tofu (d) und die fermentierten Sojaprodukte Natto (e), Miso (f) und Tempeh (g).

Mengen bis zu drei Portionen täglich als sicher. Als Portion gilt dabei jene Menge, die ca. 7 g Sojaprotein und 25 mg Sojaisoflavone liefert, das entspricht bspw. 100 g Tofu, 250 mL Sojadrink oder 20 g Sojanüssen. Zwei Portionen täglich entsprechen laut AICR auch jenen Mengen, die in Asien üblicherweise konsumiert werden. Asiatinnen nach der Menopause essen im Schnitt sogar zwei bis drei Portionen pro Tag [18].

Soja und Krebs

Studien zum Zusammenhang von Sojalebensmitteln bzw. Sojaisoflavonen und Krebsrisiko zeigen vielversprechende Ergebnisse. So gibt es etwa Hinweise, dass regelmäßiger Konsum von Sojaprodukten das Risiko für gastrointestinale Krebserkrankungen senken kann [19–22]. Ähnliches gilt für Krebs des Endometriums (Gebärmutterschleimhaut) [23, 24]. In beiden Fällen ist die Datenlage jedoch (noch) uneinheitlich.

Anders bei Brust- und Prostatakrebs, zwei hormon-assoziierten Krebsarten: Hier ist die Evidenz für eine präventive Wirkung von Soja bzw. Sojaisoflavonen mittlerweile sehr gut.

Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und insgesamt die zweithäufigste Krebsart.

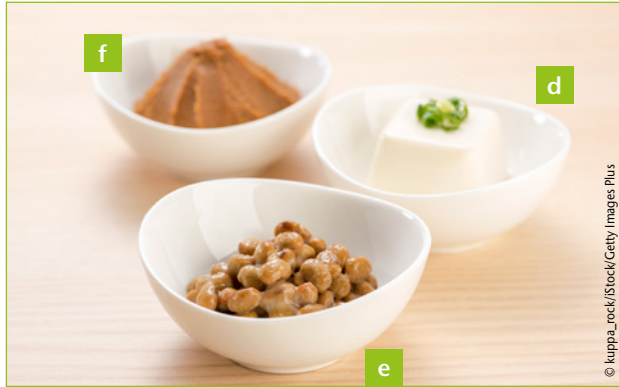
Brustkrebs kommt in asiatischen Ländern deutlich seltener vor als in Europa und den USA [25]. Hauptfaktor für die unterschiedliche Brustkrebsinzidenz ist wahrscheinlich der hohe Sojakonsum in asiatischen Ländern verglichen mit westlichen Ernährungsgewohnheiten.

Immer wieder tauchen Bedenken auf, dass Sojalebensmittel aufgrund ihres hohen Phytoöstrogengehalts nachteilige Effekte auf das Brustkrebsrisiko hätten bzw. die Prognose von Brustkrebspatientinnen verschlechtern würden. Umfangreiche klinische und epidemiologische Daten belegen jedoch, dass diese Sorgen unbegründet sind [26, 27] und auch die Internationale und Österreicherische Menopausegesellschaft stellte 2016 in einem Konsensuspapier fest, dass eine hohe Sojaisoflavonzufuhr mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist [28]. Sicher ist, dass Sojaprodukte bzw. Sojaisoflavone das Brustkrebsrisiko nicht erhöhen [29]. Im Gegenteil: Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen übereinstimmend eine präventive Wirkung [30–35]. Chen et al. [31] werteten 35 Kohorten- sowie Fall-Kontroll-Studien aus und zeigten, dass die Sojaisoflavonzufuhr in asiatischen Ländern sowohl das prä- als auch das postmenopausale Brustkrebsrisiko signifikant senkt. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Xie et al. [32], die in ihrer Metaanalyse die dosisabhängige Wirkung der Isoflavonzufuhr auf das prä- und postmenopausale Brustkrebsrisiko an-

hand von 22 Beobachtungsstudien untersuchten. Nagata und Kollegen [33] bestätigen die brustkrebspräventive Wirkung eines hohen Sojakonsums bei japanischen Frauen, Wu et al. [34] bei chinesischen. Die Auswertungen für Frauen aus westlichen Ländern zeigten dagegen keinen Zusammenhang. Dies liegt wahrscheinlich am insgesamt geringeren Sojakonsum und der damit einhergehend zu geringen Isoflavonaufnahme.

Überraschenderweise zeigten die Daten aus dem Oxford-Arm der EPIC-Studie, die den Zusammenhang einer vegetarischen Ernährung mit hohem Sojaanteil und Brustkrebs untersuchte, keine Reduktion des Brustkrebsrisikos, obwohl die konsumierten Mengen etwa jenen asiatischer Kohorten entsprachen [36]. Eine andere EPIC-Auswertung von über 330 000 Frauen aus zehn europäischen Ländern konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und Soja bzw. Isoflavonzufuhr feststellen [37].

Möglicherweise ist dies auf die sogenannte *Early-Intake-Hypothese* zurückzuführen. Demnach gibt es starke Hinweise darauf, dass Frauen, die bereits im Kindes- und Jugendalter regelmäßig Sojaprodukte essen, ihr Brustkrebsrisiko besonders stark senken [38–41]. Im Zusammenhang mit den EPIC-Studien lässt diese Hypothese vermuten, dass die beobachteten Frauen erst im Erwachsenenalter ihren Sojakonsum veränderten bzw. erhöhten.



Brustkrebsrezidive

Besondere Verunsicherung herrschte lange Zeit bei Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs. Frühere Tierstudien deuteten darauf hin, dass Soja in diesem Fall das Zellwachstum anregen könnte. Man nahm an, dass Sojaisoflavone durch ihre östrogenähnliche Wirkung die körpereigenen Östrogenkonzentrationen steigen und Krebszellen wachsen lassen.

Mittlerweile ist belegt, dass Sojaisoflavone als selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren („Phyto-SERMs“) wirken. Sie aktivieren v. a. ER-Beta, der die Aufgabe hat, vor überschießenden Östrogeneffekten zu schützen und die ER-Alpha-induzierte Zellteilung zu bremsen.

Das AICR [18] stellt daher mit Verweis auf den aktuellen Report des *World Cancer Research Fund* (WCRF) [42] klar, dass Sojaprodukte für

Krebspatientinnen sicher sind und die Evidenz dazu widerspruchsfrei ist.

Aus prospektiven Kohortenstudien geht sogar hervor, dass Soja die Brustkrebsprognose sowohl bei Asiatinnen als auch Nordamerikanerinnen verbessert und die Rezidivrate senkt [43, 44]. Die beste Wirkung wurde bei einer täglichen Einnahme von rund 11 g Sojaprotein bzw. 30–70 mg Isoflavonen verzeichnet [43]. In zwei Metaanalysen [45, 46] mit über 11 000 bzw. 6 300 Brustkrebspatientinnen verringerte Sojakonsum die Häufigkeit des Wiederauftretens deutlich und erhöhte die Überlebensrate. Unerwünschte Wechselwirkungen mit Brustkrebsmedikamenten wurden nicht beobachtet. Kleinere Studien [47, 48] deuten sogar darauf hin, dass Sojaprodukte die Wirkung von Brustkrebsmedikamenten wie Tamoxifen und Aromataseinhibi-

toren wie Anastrozol unterstützen. Die Österreichische Menopausegesellschaft [28] weist deshalb ausdrücklich darauf hin, dass Brustkrebspatientinnen zur Einnahme von Sojaisoflavin-Supplementen geraten werden sollte.

Prostatakrebs

Prostatakrebs ist weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern. Wie auch bei Brustkrebs ist die Inzidenz in asiatischen Ländern am geringsten [49]. Eine Reihe von Reviews und Metaanalysen zeigt sowohl für Asiaten als auch für Kaukasier einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Sojalebensmitteln und Sojaisoflavonen sowie dem Auftreten von Prostatakrebs [50–57].

Die genauen Mechanismen sind allerdings noch unklar. Androgene wie Testosteron und Androgenrezeptoren (AR) spielen bei der Entstehung von Prostatakarzinomen eine große Rolle. Sojaprodukte und isolierte Sojaisoflavone verändern die Testosteronkonzentrationen bei Männern jedoch nicht, vielmehr beeinflussen sie über mehrere Wege AR, was letztlich die Apoptose zu induzieren und das Krebszellwachstum zu hemmen scheint [57].

Zudem könnte auch die beschriebene Bindung von bevorzugt Genistein an ER-Beta und die damit verbundene antiproliferative und proapoptische Wirkung eine Rolle spielen (♦ Abbildung 1), denn dieser Rezeptor wird auch in epithelialen Prostatazellen exprimiert [3, 58].

Sowohl In-vitro- und Tier- als auch Humanstudien widerlegen die laienhafte Vorstellung, dass Isoflavone aus Sojalebensmitteln wie körpereigenes Östrogen wirken würden. Vielmehr zeigen sie antiöstrogene Wirkung und scheinen den endogenen Östrogenspiegel nicht zu beeinflussen [35, 42].

In-vitro- und Tierstudien geben einen Einblick in die physiologischen Mechanismen hinter der schützenden Wirkung von Sojaisoflavonen. So können diese die Proliferation von Blutgefäßen in Tumorgewebe hemmen, konkurrieren mit endogenen Östrogenen und zeigen zusätzlich Apoptose-fördernde, antiangiogenetische, antioxidative und antiinflammatorische Effekte. Dies wird v. a. der bevorzugten Bindung von Sojaisoflavonen an ER-Beta zugeschrieben. Im Unterschied zu ER-Alpha fungieren diese als Tumorsuppressor und verhindern das Zellwachstum. Aktivierte ER-Alpha fördern dagegen die Zellproliferation [10, 33, 34].

Interventionsstudien an Prostatakrebspatienten zeigen in der Regel, dass die Isoflavonzufuhr zwar den Anstieg von prostataspezifischem Antigen (PSA) verlangsamt, aber die PSA-Konzentration insgesamt nicht signifikant verringert [59]. Die Studienlage diesbezüglich ist allerdings noch dünn. PSA ist ein Protein, das in der Prostata gebildet wird und als Indikator für Prostatakarzinom dient. Geringe PSA-Werte findet man im Blut aller Männer, höhere Werte deuten auf ein Karzinom hin [60].

Menopausale Hitzewallungen

Durch hormonelle Umstellungen während der Wechseljahre kommt es zu einer Instabilität bei der Temperaturregelung im Körper [61]. Hitzewallungen sind demnach die häufigsten Wechselbeschwerden, weswegen Frauen ärztlichen Rat aufsuchen. Etwa die Hälfte der Frauen in westlichen Ländern wählen bei menopausalen Beschwerden komplementärmedizinische Behandlungsmethoden [62].

Ähnlich wie bei Brustkrebs ist auch die Inzidenz für menopausale Hitzewallungen unter Asiatinnen deutlich geringer (18–25 %) als unter Kaukasierinnen (70–85 %). Man vermutet, dass der regelmäßige Konsum von Sojalebensmitteln und die damit verbundene hohe Zufuhr von Sojaisoflavonen durch deren Ähnlichkeit mit Östrogen den Hormonabfall in der Menopause ausgleicht [8]. So könnte Soja einige der Vorteile der klassischen Hormonersatztherapie bieten, jedoch ohne deren unerwünschte Begleiteffekte [10].

Im Jahr 2013 kam eine Cochrane-Metaanalyse noch zu keinem eindeutigen Ergebnis [63]. Mittlerweile bestätigen jedoch mehrere systematische Reviews und Metaanalysen [62, 64–68] sowie die ExpertInnen von Cochrane Österreich [61] den inversen Zusammenhang zwischen der Sojaisoflavonaufnahme, insbe-

sondere Genistein, und der Häufigkeit bzw. Schwere von Hitzewallungen während und nach der Menopause. Diese treten im Vergleich zu Placebo um etwa 20–25 % seltener auf [65, 66] und verringern die Symptomstärke um etwa 26 % [65]. In der Regel wurde in klinischen Studien die Wirkung isolierter Isoflavonsupplemente untersucht. Augenscheinlich ist, dass Equol-Produzentinnen deutlich besser von der Wirkung von Sojaisoflavonen profitieren [67], daher werden in Asien bei Frauen, denen die Fähigkeit zur Equol-Produktion fehlt, bereits Equol-Supplemente zur Behandlung menopausaler Symptome eingesetzt [69].

Zudem besteht ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang. Taku et al. [65] zeigten in ihrer Metaanalyse, dass höherdosierte Genisteinsupplemente (> 18,8 mg/Tag) um 50–200 % wirksamer waren als geringerdosierte (< 18,8 mg/Tag). Möglicherweise profitieren Frauen mit häufigeren Hitzewallungen mehr von der Isoflavonaufnahme als jene mit selteneren [64].

Der Rückgang der Häufigkeit von Hitzewallungen dauert im Vergleich zur Östradiolgabe jedoch deutlich länger. Sojaisoflavone benötigen zumindest 48 Wochen, um 80 % ihres maximalen Effekts zu erreichen. Das sollte auch für zukünftige Studiendesigns berücksichtigt werden [65, 66, 70].

Die Nordamerikanische Menopause Gesellschaft (NAMS) hat bereits 2011 in ihrem Bericht auf die Wirksamkeit von Isoflavonen gegen Hitzewallungen hingewiesen und dies an vorwiegend kaukasischen Frauen in den frühen Wechseljahren mit mindestens vier Hitzewallungen pro Tag nachgewiesen [71]. In einer umfassenden Übersichtsarbeit waren Sojaisoflavone sogar wirksamer als viele andere nicht hormonelle Medikamente [70]. Ein Positionspapier der Internationalen und Österreichischen Menopausegesellschaft stuft die Wirksamkeit von Isoflavonen bei menopausalen Hitzewallungen mit dem Evidenzgrad 1 ein. Sojaisoflavone werden daher als

Mittel der Wahl bei der Behandlung menopausaler Hitzewallungen empfohlen [28].

Bedenken, dass die östrogenähnliche Wirkung von Sojaisoflavonen in postmenopausalen Frauen nachteilige Wirkung hätten, werden von der vorliegenden klinischen und epidemiologischen Studienlage nicht unterstützt.

Prämenstruelles Syndrom

Das prämenstruelle Syndrom (PMS) umfasst eine Reihe psychischer und körperlicher Beschwerden in der späten Zyklusphase, wobei die genaue Pathophysiologie unklar ist [11]. Wenige, zumeist kleinere Studien weisen darauf hin, dass Sojaisoflavone zyklusabhängige Östrogenschwankungen modulieren und bestimmte PMS-Beschwerden lindern können [72–76].

Auch hier spielt die Fähigkeit zur Equol-Produktion offenbar eine Rolle. Frauen, die unter PMS-Beschwerden leiden, sind seltener Equol-Produzentinnen. Takeda et al. [77] zeigten, dass von 98 Frauen ohne PMS-Beschwerden 42 % Equol-Produzentinnen waren, unter den 46 PMS-Patientinnen waren es dagegen nur 24 %. Die Autoren schließen daraus, dass die fehlende Fähigkeit zur Equol-Produktion ein Risikofaktor für PMS-Beschwerden ist.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-Over-Studie [76] an 23 Frauen mit PMS über die Dauer von sieben Menstruationszyklen zeigte die Einnahme von isoliertem Sojaprotein (68 mg/Tag Isoflavone) im Vergleich zu Placebo (Milchprotein) bessere Ergebnisse: Kopfschmerzen, Spannungsgefühle in der Brust, Krämpfe und Schwellungen traten in der Isoflavon-Gruppe seltener auf.

Im Gegensatz dazu konnte ein systematischer Review von 2009 [78] keinen Zusammenhang zwischen Sojakonsum und PMS-Beschwerden

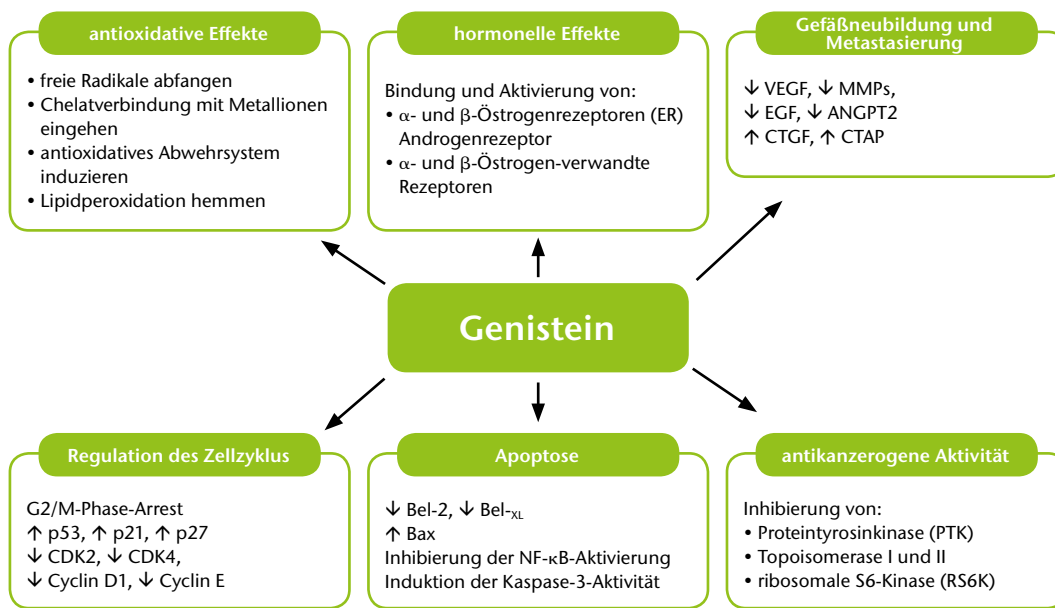


Abb. 1: Übersicht der Auswirkungen von Genistein (nach [57])

\uparrow Hochregulierung; \downarrow Herabregulierung; ANGPT2 = Angiopoietin 2; CDK = zyklinabhängige Kinase; CTAP = Connective Tissue Activation Peptide; CTGF = Connective Tissue Growth Factor; EGF = Epidermal Growth Factor; MMPs = Matrix-Metalloproteinasen; NF- κ B = nukleärer Faktor Kappa B; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

nachweisen. Auch Nagata et al. [79] und McFadyen et al. [80] kamen zu diesem Schluss, wiesen aber darauf hin, dass in ihren Studien möglicherweise der Sojakonsum bzw. die Compliance zu gering waren. Insgesamt ist die Datenlage zur Wirkung von Soja auf PMS-Beschwerden schwach. Es gibt allerdings auch keine Hinweise, dass Soja bzw. Isoflavone PMS-Beschwerden verstärken würden.

Fazit

Bedenken gegen den Verzehr von Sojalebensmitteln, die speziell in Laienmedien häufig geäußert werden, sind unberechtigt: Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz, dass Soja das Risiko für hormonabhängige Krebsarten erhöhen oder PMS-Beschwerden verschlechtern würde. Im Gegenteil, regelmäßiger Sojakonsum in Mengen, wie sie auch in Asien üblich sind, ist diesbezüglich sogar mit positiven Wirkungen assoziiert. So senkt ein hoher Sojakonsum bzw. eine entsprechende Aufnahme von Sojaisoflavonen sehr wahrscheinlich sogar das Risiko für Brust- und Prostatakrebs, verbessert die Prognose

für Brustkrebspatientinnen, lindert menopausale Hitzewallungen und es gibt Hinweise darauf, dass auch Frauen mit prämenstruellem Syndrom von Sojaisoflavonen profitieren könnten.

Teil 2 dieses Artikels beleuchtet u. a. die Wirkung von Soja und Sojaisoflavonen auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Schilddrüsenfunktion, Fertilität und Testosteronwerte bei Männern sowie ökologische Aspekte des Sojaanbaus.

Mag. Angela Mörixbauer
eatconsult –
agentur für ernährungskommunikation
Im Vogelsang 21
3340 Waidhofen an der Ybbs/Österreich
am@eatconsult.at

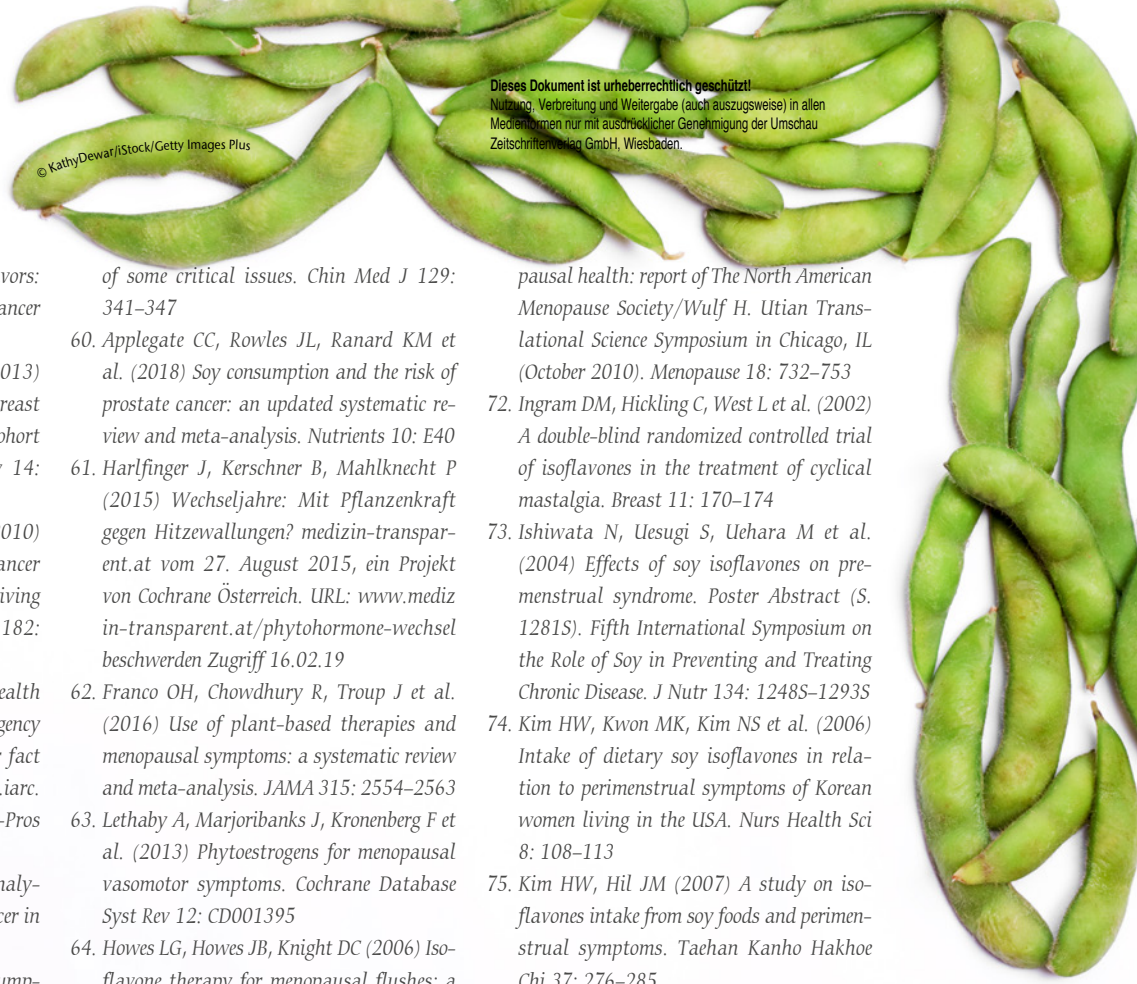
Interessenkonflikt

Mag. Angela Mörixbauer arbeitet seit 2003 als selbstständige Ernährungswissenschaftlerin und erhält dafür Honorare für ihre Dienstleistungen. Unter anderem betreut sie seit 2018 den gemeinnützigen Verein Soja aus Österreich im PR-Bereich und berät Firmen aus der Soja-Branche. Für die Erstellung des vorliegenden Manuskriptes hat die Autorin keine Honorare von Unternehmen oder Vereinen bezogen.

Literatur

1. Tucker KL, Qiao N, Maras JE (2010) Simulation with soy replacement showed that increased soy intake could contribute to improved nutrient intake profiles in the U.S. population. *J Nutr* 140: 2296S–2301S
2. Reinwald S, Akabas SR, Weaver CM (2010) Whole versus the piecemeal approach to evaluating soy. *J Nutr* 140: 2335S–2343S
3. Rizzo G, Baroni L (2018) Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients* 10: 43
4. Mörixbauer A (2019) Eigene Daten, inhaltliche Auswertung von Print-, Online- und Social-Media-Clippings einer in Auftrag gegebenen Medienbeobachtung im Zeitraum Oktober bis Dezember 2018 [unveröffentlicht]
5. Messina M (2016) Soy and health update: rvaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients* 8: 754
6. Daniel KT. Soja – Die ganze Wahrheit. Die Schattenseiten der „gesunden“ Ernährung. Kopp, Rottenburg (2016)
7. Ideno Y, Hayashi K, Nakajima-Shimada J et al. (2018) Optimal cut-off value for equol-producing status in women: The Japan Nurses' Health Study urinary isoflavone concentration survey. *PLoS ONE* 13: e0201318
8. Xiao Y, Zhang S, Tong H et al. (2017) Comprehensive evaluation of the role of soy and

- isoflavone supplementation in humans and animals over the past two decades. *Phytother Res* 32: 384–394
9. Izumi T, Piskula MK, Osawa S et al. (2000) Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J Nutr* 130: 1695–1699
 10. Egarter C (2018) Update zu Isoflavonen in der Menopause. Mittel der ersten Wahl bei leichten klimakterischen Beschwerden. *J Gynäkol Endokrinol* [published online: 6 March 2018]
 11. Takeda T, Shiina M, Chiba Y (2018) Effectiveness of natural S-equol supplement for premenstrual symptoms: protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 8: e023314
 12. Messina M (2016) Impact of soy foods on the development of breast cancer and the prognosis of breast cancer patients. *Forsch Komplementmed* 23: 75–80
 13. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2015) Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal* 13: 4246
 14. Setchell KDR, Clerici C (2010) Equol: pharmacokinetics and biological actions. *J Nutr* 140: 1363S–1368S
 15. Pilsáková L, Riečanský I, Jagla F (2010) The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res* 59: 651–664
 16. Haron H, Ismail A, Azlan A et al. (2009) Daidzein and genistein contents in tempeh and selected soy products. *Food Chemistry* 115: 1350–1356
 17. Coward L, Smith M, Kirk M et al. (1998) Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. *Am J Clin Nutr* 68(6 Suppl): 1486S–1491S
 18. American Institute for Cancer Research (2018) Foods that fight cancer – soy. URL: www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/soy.html Zugriff 11.02.19
 19. Yu Y, Jing X, Li H et al. (2016) Soy isoflavone consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 6: 25939
 20. Tse G, Eslick GD (2016) Soy and isoflavone consumption and risk of gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 55: 63–73
 21. Lu D, Pan C, Ye C et al. (2017) Meta-analysis of soy consumption and gastrointestinal cancer risk. *Sci Rep* 7: 4048
 22. Weng KG, Yuan YL (2017) Soy food intake and risk of gastric cancer. A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine* 96: e7802
 23. Zhang GQ, Chen JL, Liu Q et al. (2015) Soy intake is associated with lower endometrial cancer risk. *Medicine* 94: e2281
 24. Zhong XS, Ge J, Chen SW et al. (2016) Association between dietary isoflavones in soy and legumes and endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 118: 637–651
 25. Global Cancer Observatory, World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (2019) Cancer fact sheet breast cancer. URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> Zugriff 16.02.19
 26. Eakin A, Kelsberg G, Safraneck S (2015) Does high dietary soy intake affect a woman's risk of primary or recurrent breast cancer? *Fam Pract* 64: 660–662
 27. Messina M (2016) Impact of soy foods on the development of breast cancer and the prognosis of breast cancer patients. *Forsch Komplementmed* 23: 75–80
 28. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH et al. (2016) Soja-Isoflavone als erstes Mittel der Wahl gegen vasomotorische Beschwerden in der Menopause. *Gynecol Endocrinol* 32: 427–430
 29. Hüser S, Guth S, Joost HG et al. (2018) Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. *Archives of Toxicology* 92: 2703–2748
 30. Dong JY, Qin LQ (2011) Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 125: 315–323
 31. Chen M, Rao Y, Zheng Y et al. (2014) Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS ONE* 9: e89288
 32. Xie Q, Chen ML, Quin Y et al. (2013) Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 22: 118–128
 33. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K et al. (2014) Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 44: 282–295
 34. Wu YC, Zheng C, Sun JJ et al. (2015) Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet in Chinese women. *Int J Clin Exp Med* 8: 73–85
 35. Fritz H, Seely D, Flower G et al. (2013) Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS ONE* 8: e81968
 36. Travis RC, Allen NE, Appleby PN et al. (2008) A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer* 122: 705–710
 37. Zamora-Ros R, Ferrari P, González CA et al. (2013) Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Breast Cancer Res Treat* 139: 163–176
 38. Korde LA, Wu AH, Fears T et al. (2009) Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1050–1059
 39. Lee SA, Shu XO, Li H et al. (2009) Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 89: 1920–1926
 40. Wu AH, Wan P, Hankin J et al. (2002) Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 23: 1491–1496
 41. Baglia ML, Zheng W, Li H et al. (2016) The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int J Cancer* 139: 742–748
 42. Douglas CC, Johnson SA, Arjmandi BH (2013) Soy and its isoflavones: the truth behind the science in breast cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 13: 1178–1187
 43. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (2018) Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report 2018. URL: dietandcancerreport.org Zugriff 16.02.19
 44. Shu XO, Zheng Y, Cai H et al. (2009) Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 302: 2437–2443
 45. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY et al. (2012) Soy food intake after diagnosis of breast cancer survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 96: 123–132
 46. Zhang FF, Haslam DE, Terry MB et al. (2017) Dietary isoflavone intake and all-



Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt!
Nutzung, Verbreitung und Weitergabe (auch auszugsweise) in allen
Medienformen nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Umschau
Zeitschriftenverlag GmbH, Wiesbaden.

© KathyDewar/iStock/Getty Images Plus

- cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer* 123: 2070–2079
47. Chi F, Wu R, Zeng YC et al. (2013) Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific J Cancer Prev* 14: 2407–2412
48. Kang X, Zhang Q, Wang S et al. (2010) Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* 182: 1857–1862
49. Global Cancer Observatory, World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (2019) Cancer fact sheet prostate cancer. URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf> Zugriff 16.02.19
50. Yan L, Spitznagel EL (2005) Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer* 117: 667–669
51. Yan L, Spitznagel EL (2009) Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 89: 1155–1163
52. Hwang YW, Kim SY, Jee SH et al. (2009) Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 61: 598–606
53. van Die MD, Bone KM, Williams SG et al. (2014) Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 113: E119–E130
54. He J, Wang S, Zhou M et al. (2015) Phytoestrogens and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol* 13: 231
55. Zhang M, Wang K, Chen L et al. (2016) Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* 4: 745–756
56. Zhang Q, Feng H, Qluwakemi B et al. (2017) Phytoestrogens and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Food Sci Nutr* 68: 28–42
57. Sivanová MK, Kaplan P, Tatarkova Z et al. (2019) Androgen receptor and soy isoflavones in prostate cancer (Review). *Mol Clin Oncol* 10: 191–204
58. Sak K (2017) Current epidemiological knowledge about the role of flavonoids in prostate carcinogenesis. *Exp Oncol* 39: 98–105
59. Zhang HY, Cui J, Zhang Y et al. (2016) Isoflavones and prostate cancer: a review of some critical issues. *Chin Med J* 129: 341–347
60. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM et al. (2018) Soy consumption and the risk of prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 10: E40
61. Harlfinger J, Kerschner B, Mahlkecht P (2015) Wechseljahre: Mit Pflanzenkraft gegen Hitzewallungen? *medizin-transparent.at* vom 27. August 2015, ein Projekt von Cochrane Österreich. URL: www.medizin-transparent.at/phytohormone-wechselbeschwerden Zugriff 16.02.19
62. Franco OH, Chowdhury R, Troup J et al. (2016) Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 315: 2554–2563
63. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F et al. (2013) Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD001395
64. Howes LG, Howes JB, Knight DC (2006) Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 55: 203–211
65. Taku K, Melby MK, Kronenberg F et al. (2012) Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 19: 779–790
66. Li L, LV Y, Xu L et al. (2015) Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br J Clin Pharmacol* 79: 593–604
67. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L et al. (2014) Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 78: 263–276
68. Chen MN, Lin CC, Liu CF (2015) Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 18: 260–269
69. Aso T, Uchiyama S, Matsumura Y et al. (2012) A natural S-equol supplement alleviates hot flashes and other menopausal symptoms in equol nonproducing postmenopausal Japanese women. *J Womens Health (Larchmt)* 21: 92–100
70. Li L, Xu L, Wu J et al. (2016) Comparative efficacy of nonhormonal drugs on menopausal hot flashes. *Eur J Clin Pharmacol* 72: 1051–1058
71. Clarkson TB, Utian WH, Barnes S et al. (2011) The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 18: 732–753
72. Ingram DM, Hickling C, West L et al. (2002) A double-blind randomized controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast* 11: 170–174
73. Ishiwata N, Uesugi S, Uehara M et al. (2004) Effects of soy isoflavones on premenstrual syndrome. Poster Abstract (S. 1281S). Fifth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. *J Nutr* 134: 1248S–1293S
74. Kim HW, Kwon MK, Kim NS et al. (2006) Intake of dietary soy isoflavones in relation to perimenstrual symptoms of Korean women living in the USA. *Nurs Health Sci* 8: 108–113
75. Kim HW, Hil JM (2007) A study on isoflavones intake from soy foods and perimenstrual symptoms. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 37: 276–285
76. Bryant M, Cassidy A, Hill C et al. (2005) Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *Br J Nutr* 93: 731–739
77. Takeda T, Ueno T, Uchiyama S et al. (2016) Relation between premenstrual syndrome and equol-production status. *J Obstet Gynaecol Res* 42: 1575–1580
78. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H (2009) Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 16: e407–e429
79. Nagata C, Hirokawa K, Shimizu N et al. (2004) Soy, fat and other dietary factors in relation to premenstrual symptoms in Japanese women. *BJOG* 111: 594–609
80. McFadyen IJ, Chetty U, Setchell KD et al. (2000) A randomized double blind-cross over trial of soya protein for the treatment of cyclical breast pain. *Breast* 9: 271–276

DOI: 10.4455/eu.2019.012