The background of the slide is a close-up photograph of soybeans. On the left side, there are several dried, brown soybean pods. On the right side, there is a large pile of bright yellow, uncooked soybeans. The central text is overlaid on a dark grey rectangular area.

Isoflavone: Pflanzliche Hormone ohne Nebenwirkungen ?

Sabine E. Kulling
Lehrstuhl für Lebensmittelchemie
Institut für Ernährungswissenschaft
Universität Potsdam

Gliederung

- **Einführung in das Thema**
- **Potentielle Risikogruppen**

Frauen in der Menopause

Verwendung von Isoflavonsupplementen

Säuglinge / Kleinkinder

Verwendung von Soja-Säuglingsnahrung

Was sind Isoflavone ?

- **sekundäre Pflanzenstoffe**

Funktion in der Pflanze:

- Phytoalexine
- chemotaktische Wirkung auf Knöllchenbakterien

- **gehören zu den Phytoestrogenen:**

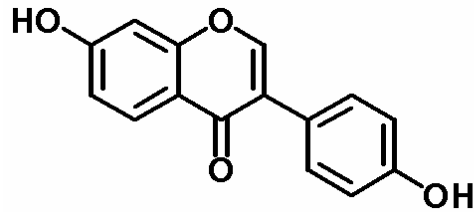
wirken ähnlich **wie** das körpereigene weibliche Sexualhormon **17 β -Estradiol**, allerdings um mindestens zwei Zehnerpotenzen schwächer

→ **estrogene** und **antiestrogene** Wirkung

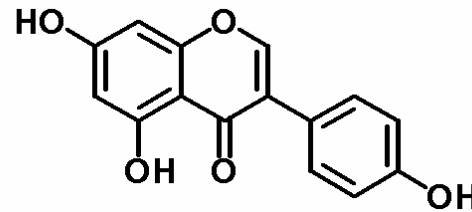
Isoflavonkonzentrationen in Lebensmitteln

<i>Lebensmittel</i>	<i>Gesamtisoflavone</i> (mg/kg Frischgewicht)
Sojabohnen	1000 - 2400
Tofu	150 - 500
Sojamilch	80 - 280
Tempeh	400 - 620
Miso	100 - 760
Sojamilch	80 - 450
Sojaöl	0 - 3
Garbanzobohnen	0 - 15
Erbsen	0 - 200
Gemüse, Obst, Nüsse	0 - 0,2

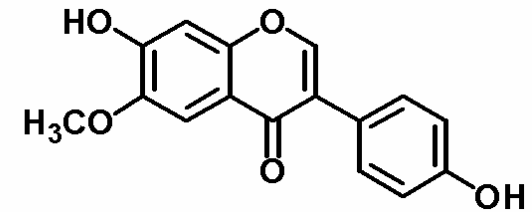
Isoflavone in Soja



Daidzein



Genistein



Glycitein

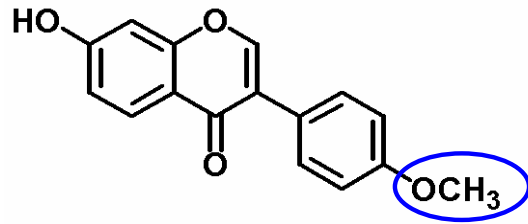


Sojabohnen

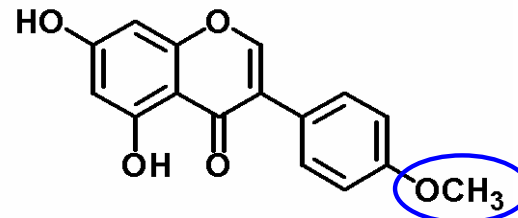


Tofu (Sojaprodukt)

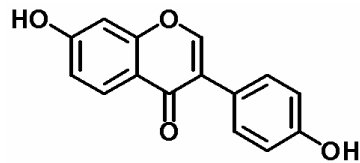
Isoflavone in Rotklee



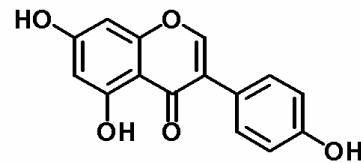
Formononetin



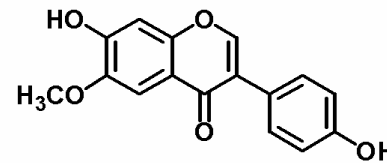
Biochanin A



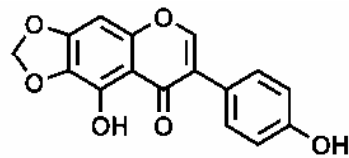
Daidzein



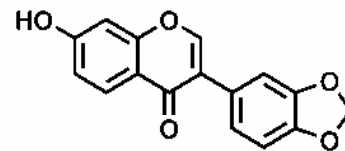
Genistein



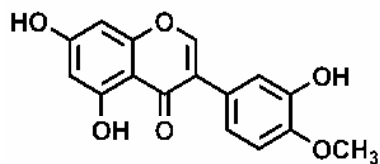
Glycitein



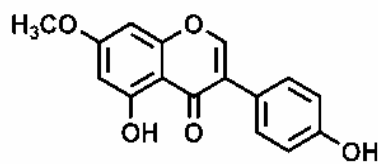
Irilone



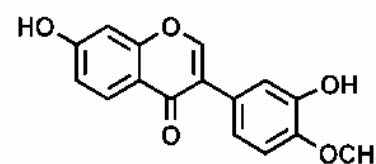
Pseudobaptigenin



Pratensein



Prunetin



Calycosin



**IF-Gehalte:
7 - 28 g/kg TM**

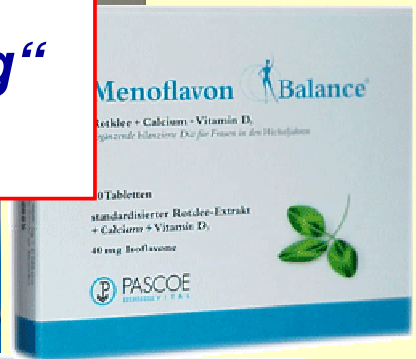






**Hauptzielgruppe:
Frauen in der Menopause**

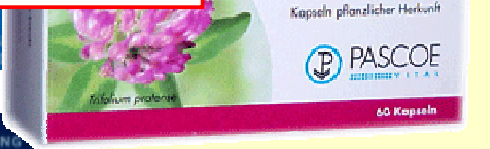
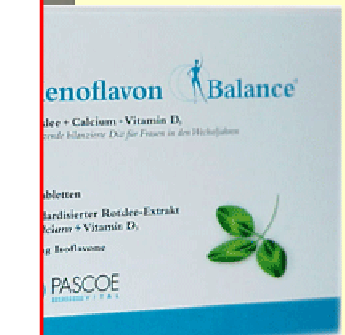
**Bewerbung:
„Natürlich = sicher = frei von Nebenwirkung“**



Präparate unterscheiden sich hinsichtlich:

- **des Ausgangsmaterials**
(*Soja / Sojakeimlinge / Rotklee*)
- **des Herstellungsverfahrens**
⇒ *unterschiedliche Begleitsubstanzen*
- **der Zusätze**
(*Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Milchsäurebakterien, weitere Pflanzenextrakte ...*)
- **ihrer Formulierung**
- **der empfohlenen Aufnahmemenge an IF**
(*20 - 120 mg*)

Die Angabe des Isoflavongehaltes ist häufig ungenau und fehlerhaft.



Postmenopausale Frauen als Risikogruppe für Isoflavonsupplemente

- **Wirkung auf die weibliche Brust**
- Wirkung auf die Schilddrüse

Postmenopausale Frauen - Brustkrebsrisiko

Hintergrundinformationen

- Brustkrebs stellt bei Frauen die häufigste Krebserkrankung dar.
- Brusttumoren sind häufig ER(+) d.h. estrogensensitiv
- Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu

Postmenopausale Frauen - Brustkrebsrisiko

Wirkung von Isoflavonen

1. Klinische Studien:

Isoflavone verursachen estrogenen Stimulus auf das Brustdrüsengewebe

Petrakis et al. (1996)

McMichael-Philips et al. (1998)

Hargreaves et al. (1999)

2. Tierexperiment:

Vorhandene ER(+)-Tumorzellen (implantiert oder chemisch induziert) zeigen eine verstärkte Proliferation bei Zusatz von Genistein oder Sojaextrakt zum Futter

Ju et al. (2001, 2006)

Power et al. (2006)

Saarinen et al. (2006)

Allred et al. (2004)

Risikogruppe für Isoflavonsupplemente:

Postmenopausale Frauen - erhöhtes Brustkrebsrisiko

warum ?

Postmenopausale Frauen

⇒ Erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von prämaligen Zellen / okkulten Tumorzellen

⇒ primäre Zielgruppe für Isoflavonsupplemente
(Gefahr der Selbstmedikation, Überdosierung)

Besondere Risikogruppe:

Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifentherapie

Isoflavonsupplemente: *Stellungnahmen*

Prof. Dr. C. Eisenbrand - Vorsitzender

Unbedenklichkeit von Lebensmitteln
Beurteilung der gesundheitlichen
DFG - Senatskommission zur

ΣΚΤΜ

Isoflavone als Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln und
diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke

„Besonders problematisch ist, dass *postmenopausale Frauen*, die die Hauptzielgruppe der Präparate ausmachen, auch *eine besondere Risikogruppe für unerwünschte Wirkungen* darstellen. (...) Es ist nicht auszuschließen, dass für diese Gruppe bereits ohnehin *bestehende Risiken* einer gesteigerten Entwicklung präkanzerogener Veränderungen der Brust bzw. der Ausbildung einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion weiter *erhöht* werden.“

American Heart Association:

The efficacy and safety of soy isoflavones for preventing or treating cancer of the breast, endometrium, and prostate are not established; evidence from clinical trials is meager and cautionary with regard to a possible adverse effect.

For this reason, use of isoflavone supplements is not recommended.

Circulation (2006) 113:1034-1044.



DAS GESUNDE PLUS

Meno Aktiv mit Soja-Isoflavonen

für Ausgeglichenheit und Vitalität in und nach den Wechseljahren

+ Folsäure
+ Vitamin E
+ Calcium

Sojaextrakt gentechnisch nicht verändert

Monatspackung

ÖKO-TEST
RICHTIG GUT LEBEN
DAS GESUNDE PLUS
Meno Aktiv mit Soja-Isoflavonen, Kapseln
gut
Ausgabe 8/2003

Nebenwirkungsfrei ?

60 Kapseln zur Nahrungsergänzung

genistein Crow
Starke Balance
25g / 50 Stk

Kapseln mit Soja-Extrakt und Isoflavonen zur Nahrungsergänzung

NEU
+ Isoflavone aus Soja
+ Folsäure
+ 4 ausgewählte B-Vitamine

ZUR NAHRUNGSERGÄNZUNG



Isoflavon-Exposition von Säuglingen und Kleinkindern:

Verwendung von Säuglingsnahrung auf Sojabasis



Isoflavongehalte in Babynahrung auf Sojabasis



Gesamtisoflavongehalt

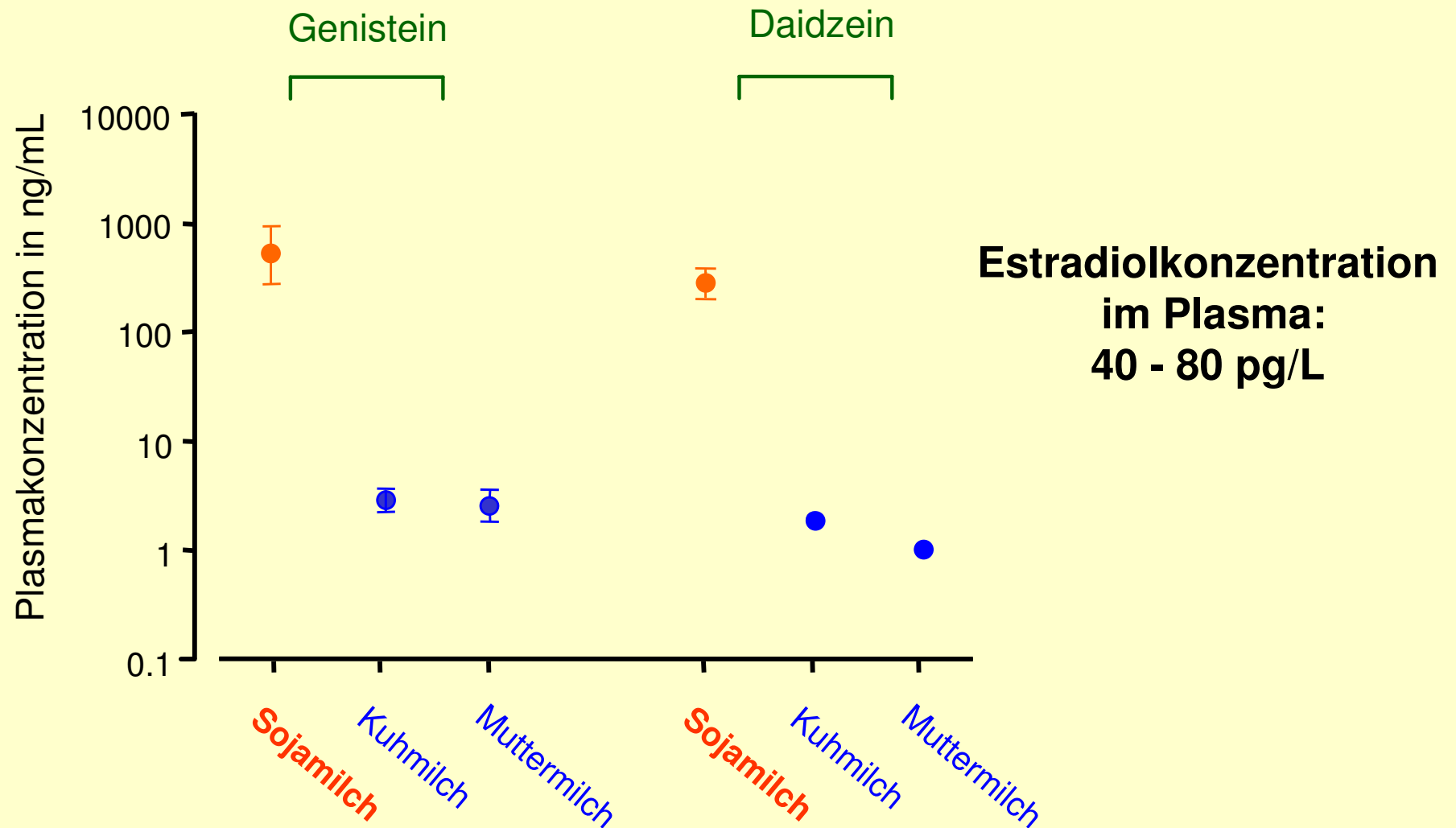
	mg/100 g Produkt (Pulver)	mg/100 ml trink- fertige Nahrung
1998		
Sojagen plus (GranoVita)	28,6	4,4
Humana SL (Humana)	30,3	4,2
SOM (Milupa)	23,2	3,3
2006/2007		
Pro Sobe (Mead Johnson Nutr)	23,8	3,2
Pregomin (Milupa)	14,6	2,2
SOM (Milupa)	23,2	3,2
Humana SL (Humana)	22,0	3,2
Soja Instand Plus (GranoVita)	19,9	2,9
Australische und US-amerikanische Produkte		
Setchell et al. (1997)	keine Angabe	3,2 - 4,7
Murphy et al. (1997)	21,4 - 28,5	2,5 - 2,9
Knight et al. (1998)	keine Angabe	1,7 - 2,2

Tägliche Aufnahme von Isoflavonen und resultierende Dosis

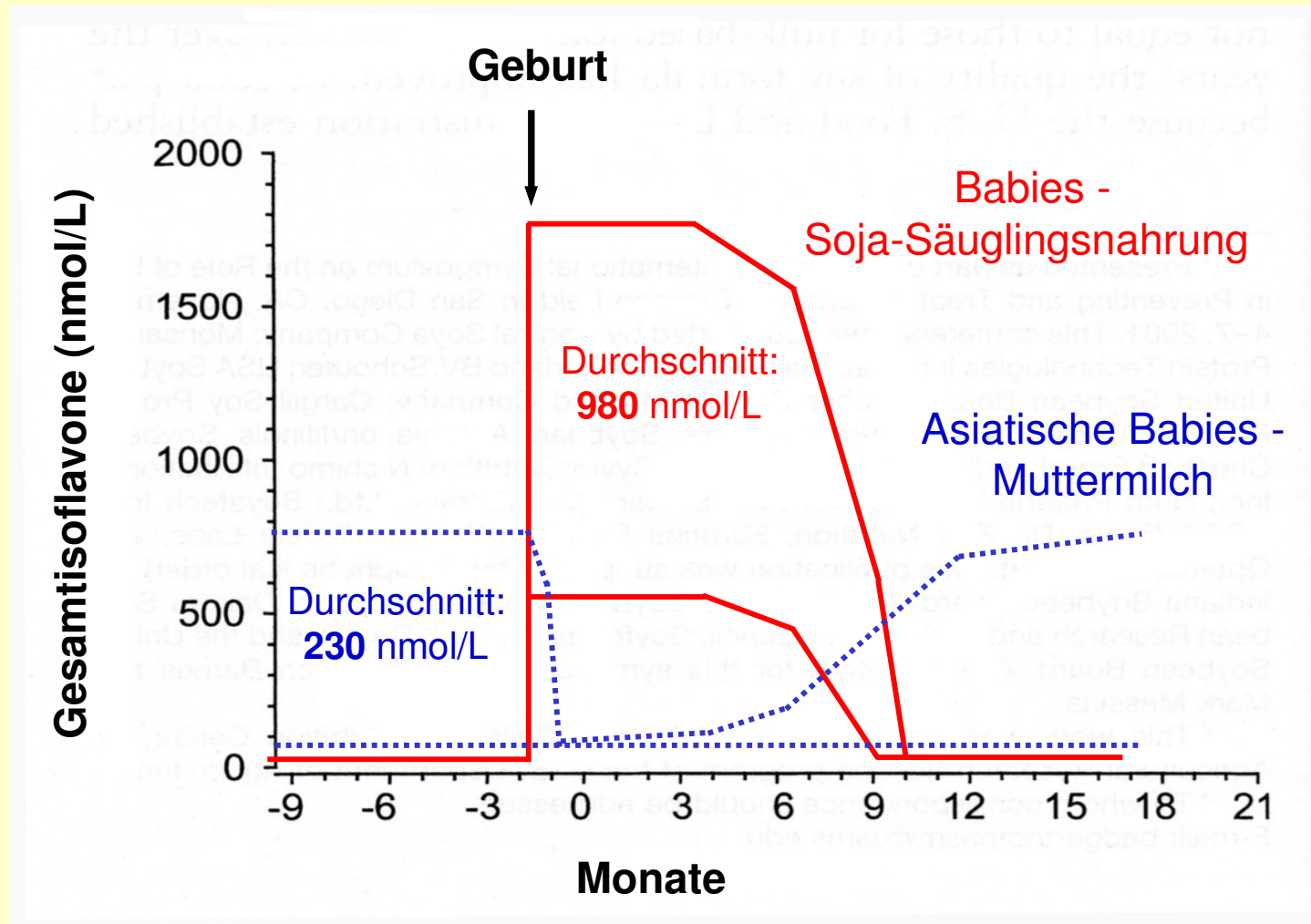
Bevölkerungsgruppe	Isoflavon- aufnahme (mg/Tag)	Isoflavon-Dosis (mg/kg KG und Tag)
Japan, China, Korea	15 - 40	0,2 - 0,7
USA, Niederlande	1 - 3	0,02 - 0,05
England, Vegetarierinnen	bis zu 12	bis zu 0,2
Frauen bei Verwendung von Isoflavonsupplementen	20 - 120	0,3 - 2,0
Babies, Kleinkinder *	5 - 37	2 - 7
* bei Verwendung von Soja-Säuglingsnahrung nach den Vorgaben der Hersteller		

Erwachsene

Isoflavon-Plasmakonzentration in 4-Monate alten Kleinkindern nach Aufnahme von Soja-Säuglingsnahrung



IF-Plasmakonzentrationen in Babies



Isoflavone in Soja-Säuglingsnahrung:

Mögliche Auswirkungen

1. Erhöhtes Krebsrisiko der Reproduktionsorgane ?

Im Tierversuch ist Genistein bei sehr hoher Dosierung ein Kanzerogen: Neonatale Verabreichung von Genistein (50 mg/kg KG) von Tag 1 bis 5 nach der Geburt führt bei 35% der Mäuse zu Adenokarzinomen des Uterus.

Newbold et al. (2001) Cancer Res. 61(11):4325-8.

2. Beeinträchtigung der Reproduktion und Fertilität ?

Neonatale Verabreichung von Genistein (0,5 - 50 mg/kg/KG) von Tag 1 bis 5 nach der Geburt führt zur Beeinträchtigung der Fertilität bis hin zur Infertilität.

Jefferson et al. (2007) Reprod Toxicol. 23(3):308-16.

Jefferson et al. (2006) Biol Reprod. 74(1):161-8.

Chen et al. (2007) Endocrinology. April 19

Jefferson et al. (2007) Mol Nutr Food Res. 51(7):832-844

Isoflavone in Soja-Säuglingsnahrung:

Mögliche Auswirkungen

3. Beeinträchtigung der Thymusfunktion, Immunsuppression ?

Im Tierversuch führt die Injektion einer nicht physiologischen Dosis von Genistein zu einer Beeinträchtigung der Thymusentwicklung

Cooke et al. (2006) J Nutr. 136(3):704-8.

4. Erhöhtes Risiko für akute Leukämie ?

Genistein besitzt klastogenes Potential (Topoisomerase-Inhibitor) und verursacht *in vitro* spezifische Chromosomenaberrationen (Translokation im MLL-Gen). In 80 % der Fälle von akuter lymphatischer Leukämie bei Kindern treten diese Aberrationen auf.

van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al. (2007) Carcinogenesis. [Epub ahead of print]
Ross (1998) Int J Cancer Suppl. 11:26-8.

Isoflavone in Soja-Säuglingsnahrung: *Stellungnahmen*

Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) (2006):

*„Soy protein based formulae should **only be used in specified circumstances** because they may have nutritional disadvantages and contain high concentrations of phytate, aluminum, and phytoestrogens, the **longterm effects of which are unknown.**“*

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (2006)

*„Säuglingsnahrungen auf der Basis von Sojaproteinisolaten sollten **nur mit begründeter Indikation** eingesetzt werden, da **Nachteile** wegen ihrer Gehalte an Phytat, Aluminium und Phytoöstrogenen **nicht auszuschließen** sind.“*

UK Scientific Advisory Committee on Nutrition / UK, The Department of Health (2006)

*„**There is cause for concern about the use of soy-based infant formula.** (...) Whilst there is clear evidence of potential risk, there is no evidence that these products confer any health benefit or therapeutic advantage over products based on cow's milk protein isolates.“*

*‘Soy infant formulas should **only be used on the advice of health professionals.**‘*

French Food Safety Agency (2005)

*- **empfiehlt für Soja-Säuglingsnahrung einen maximalen Gehalt von 1 mg/L trinkfertiger Nahrung***

*- **rät für Kinder unter 3 Jahren von der Verwendung von Soja-Produkten ab. Für Jugendliche und Erwachsene wird eine maximale Aufnahme von 1 mg/kg KG empfohlen.***

Handlungsbedarf ?!