

Risiken pflanzlicher Stoffe – Das Beispiel der Isoflavone

Dr. K. Richter, BfR, Berlin

Übersicht zum Vortrag

- Vorkommen und chemische Struktur der Isoflavone
- Aufnahmemengen über Lebensmittel
- diskutierte biologische und gesundheitliche Effekte
- Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln
- Stand der Diskussion zu Risiken und Wirkungen bei Wechseljahresbeschwerden (vasomotorische Symptome)
- Zusammenfassung mit Risikobewertung und Empfehlung des BfR

Isoflavone – Sekundäre Pflanzenstoffe



<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c9/Soybeans.jpg>

Soja (*Glycine hispida max*)

Bestandteil vieler Pflanzen / Nutzpflanzen

Untergruppe der Phytoestrogene



http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Red_clover.jpg

Rotklee (*Trifolium pratense*)

Isoflavone in Lebensmitteln

Lebensmittel	Gesamtisoflavone (mg / kg)
Sojabohnen	1000 – 2400
Tofu	150 – 500
Sojadrink	80 – 350
Sojaöl	0 – 3
Erbsen	0 – 200
Gemüse, Obst, Nüsse	0 – 0,2

Daten nach Kulling, 2007



<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/67/Tofu-beijingchina.jpg>

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f6/Soy-rice_milk.jpg

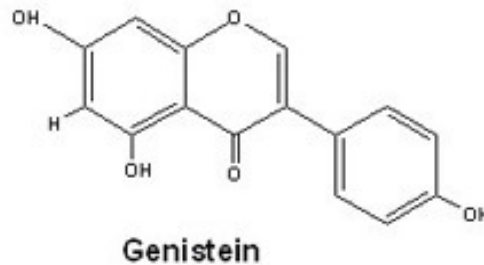
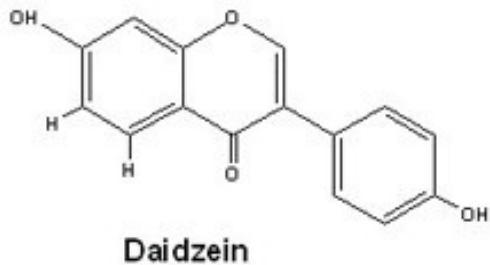


<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fc/Soybeanvarieties.jpg>

Isoflavone aus Sojabohnen

Chemische Struktur

(Aglykone / „freie“ Isoflavone, biologisch aktivere Form):



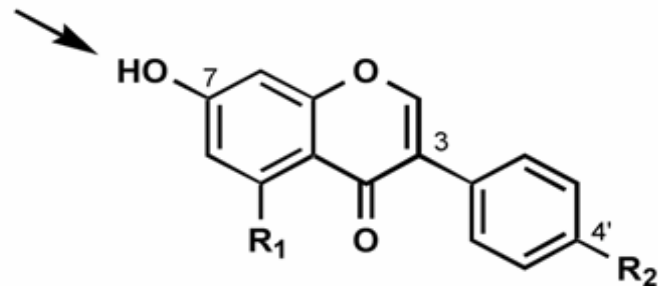
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ef/Soja.jpg>

Mengenverhältnis: Genistein, Daidzein, Glycitein etwa 10 : 8 : 1

Glycoside: Daidzin, Genistin, Glycitin
= Zuckerkonjugation, Verknüpfung über OH-Gruppe an C-7
(etwa 60 % der Glycosid-Menge entspricht der Menge an Aglykon)

Isoflavone aus Rotklee

Chemische Struktur



	R ₁	R ₂
Daidzein	-H	-OH
Genistein	-OH	-OH
Formononetin	-H	-OCH ₃
Biochanin A	-OH	-OCH ₃



http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/49/Red_clover_macro.JPG

Pfeil zeigt OH-Gruppe an C-7: Position der Zuckerkonjugation

SKLM, 2006

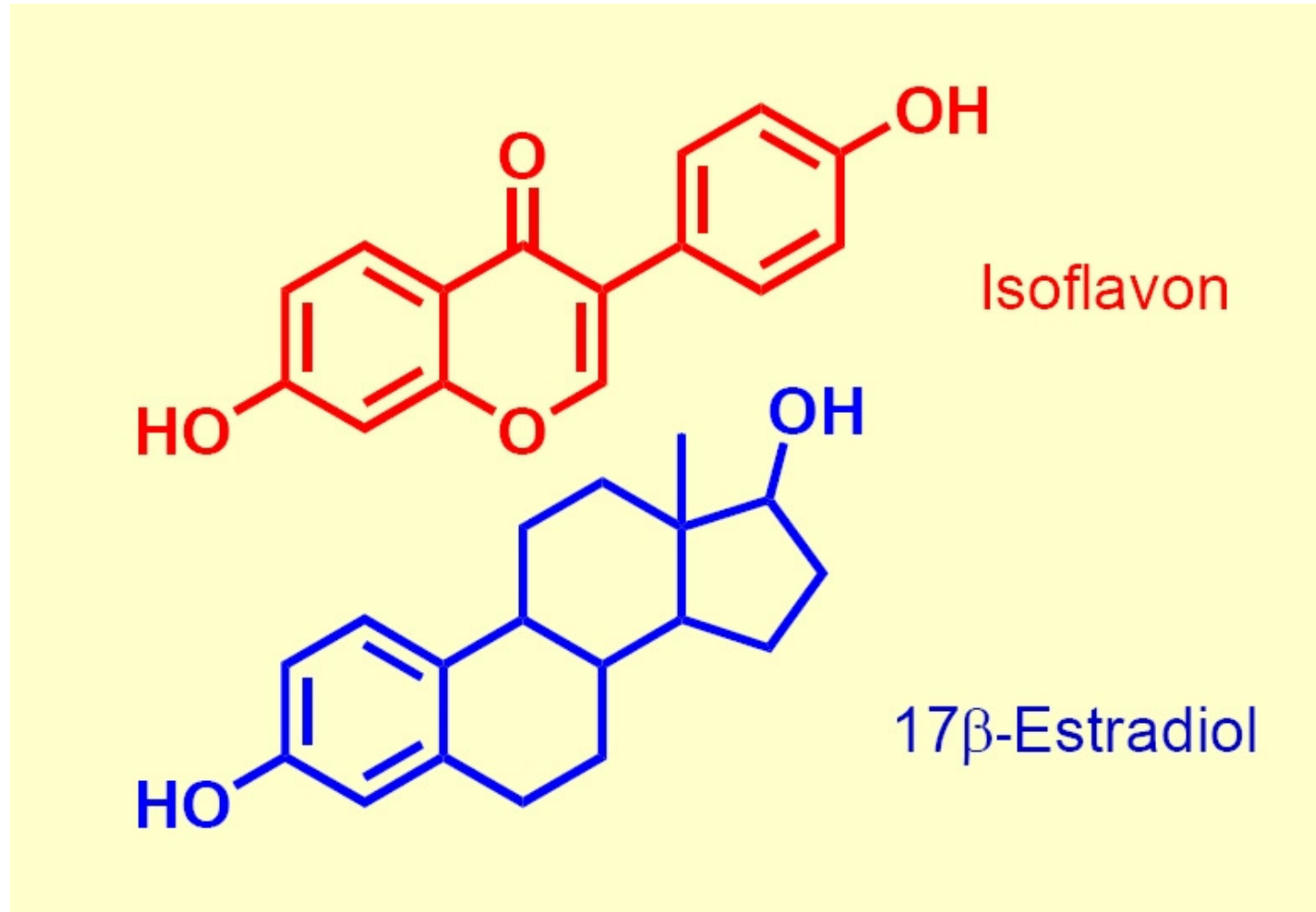
Durchschnittliche tägliche Isoflavonaufnahme in einzelnen Ländern

Durchschnittliche Isoflavonaufnahme pro Tag in mg	n	Bevölkerungsgruppe	Land	Literatur
<1	> 1000	Querschnitt	NL, UK, Italien, Irland, Finnland	Van Erp-Baart <i>et al.</i> 2003
0,76	964	postmenopausale Frauen	USA	De Kleijn <i>et al.</i> 2001
1,78	111526	Frauen (21-103 Jahre)	USA	Horn-Ross <i>et al.</i> 2002
12	25	Vegetarier	UK	Clarke <i>et al.</i> 2003
14,88	3224 m 3475 w	Querschnitt	Korea	Kim & Kwon, 2001
25,4	650	Frauen (19-86 Jahre)	China	Mei <i>et al.</i> 2001
31,5-51,4	1274	Querschnitt	Japan	Wakai <i>et al.</i> 1999
39,5	50	Frauen	Japan	Kimira <i>et al.</i> 1998
47,2	115	Frauen (29-78 Jahre)	Japan	Arai <i>et al.</i> , 2000
61	76 m 71 w	Querschnitt	Singapur	Seow <i>et al.</i> , 1998

w = weiblich, m = männlich.

SKLM, 2006

Struktur: Isoflavone - Estradiol



Estrogenrezeptoren ER-alpha und ER-beta

Relative Bindungsaffinität:

Deutliche Unterschiede
je nach Ligand und
Rezeptortyp

LIGAND	ESTROGEN RECEPTOR α	ESTROGEN RECEPTOR β
17 β -Estradiol†	100	100
17 α -Estradiol†	58	11
Estriol†	14	21
Estrone†	60	37
4-Hydroxyestradiol†	13	7
2-Hydroxyestrone‡	2	0.2
Tamoxifen‡	4	3
Raloxifene‡	69	16
Genistein‡	4	87
Coumestrol‡	20	140
Daidzein‡	0.1	0.5
4-Octylphenol‡	0.02	0.07
Nonylphenol‡	0.05	0.09

*Values range from 0 to 100, with higher values indicating greater binding affinity.

†Data are from Kuiper et al.³⁸

‡Data are from Kuiper et al.³⁹

Gruber et al. 2002; Kuiper et al. 1997 u. 1998

Isoflavone – biologische Effekte

Interaktion am Estrogenrezeptor

- abhängig von Menge zirkulierender endogener Estrogene
- abhängig von Anzahl und Typ der Estrogenrezeptoren im jeweiligem Gewebe
- Effekt: Nachahmen oder Blockieren des endogenen Steroidhormons

Estrogen-Rezeptoren (ER): ER-alpha und ER-beta
Daher gewebespezifisch unterschiedliche Wirkung

Verglichen mit 17beta-Estradiol um mehrere Zehnerpotenzen geringere Wirkungen

Mögliche Effekte

- estrogen (bei postmenopausalen Frauen mit niedrigen Estrogenspiegeln, Agonist?)
- anti-estrogen (bei prämenopausalen Frauen mit hohen Estrogenspiegeln, Antagonist?)
- nicht-estrogen

NAMS 2000, 2004; Gruber et al. 2002; Allred et al. 2004; Harris et al. 2005

Isoflavone – Diskussion gesundheitlicher Effekte

Diskutierte günstige gesundheitliche Wirkungen der Isoflavone:

- Effekte am Knochen (Osteoporoseprävention)
- kardiovaskuläre Effekte
- kognitive Funktionen
- krebspräventive Effekte, theoretisch Schutzeffekte gegenüber Kanzerogenese möglich
(z. B. Brustkrebs, Prostatakrebs?)

Aber: Besorgnis über potenziell nachteilige Effekte,
insbesondere Promotion einer Kanzerogenese

Förderung der Kanzerogenese durch Genistein im Tiermodell

Beobachtung

Geringere Inzidenz von peri- und postmenopausalen Beschwerden bei Frauen in Asien

Höherer Verzehr von Sojabohnen bzw. Soja-Lebensmitteln



Vermutung

Phytoestrogene (Isoflavone) basierend auf Soja oder Rotklee zur symptomatischen Behandlung für Frauen in und nach der Menopause, möglicherweise als Alternative zur Hormonersatztherapie?

Besondere Zielgruppe von Isoflavon-Nahrungsergänzungsmitteln:

Frauen in und nach der Menopause mit Beschwerden wie z. B.

- vasomotorische Symptome (“hot flushes”)
 - Hitzewallungen
 - Schweißausbrüche



http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/91/Tofu_Champuru_by_ayustety_in_Monzennakacho%2C_Tokyo.jpg

Tradition (asiatische Länder):

- Verzehr von Lebensmitteln auf Basis von Soja als traditionelle Ernährung
- Isoflavone in natürlicher Lebensmittelmatrix
- lebenslange Aufnahme in etwa gleichbleibenden, mäßigen Mengen
- günstige Gesundheitswirkungen, Sojabohnen als wertvolles „Primär“-Lebensmittel



http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/Malarone_tablets.jpg

Heute (Europa):

- Isoflavone isoliert / angereichert, hohe bis sehr hohe Dosierung
- Nahrungsergänzung
- ab bestimmtem (höheren) Lebensalter
- Zweckbestimmung? Wirkungen? Nährstoffcharakter?

Isoflavon-Präparate - Marktgeschehen

- derzeit über 160 Isoflavon-Präparate am Markt
- erstes Inverkehrbringen häufig 2004-2005
- als Nahrungsergänzungsmittel und/oder diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (ergänzende bilanzierte Diäten)

Quelle: Anzeige gemäß § 5 Nahrungsergänzungsmittelverordnung,
Fachinformationssystem Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit (FIS-VL), Stand: 02/2008

Hintergrundinformation Arzneimittelmarkt:

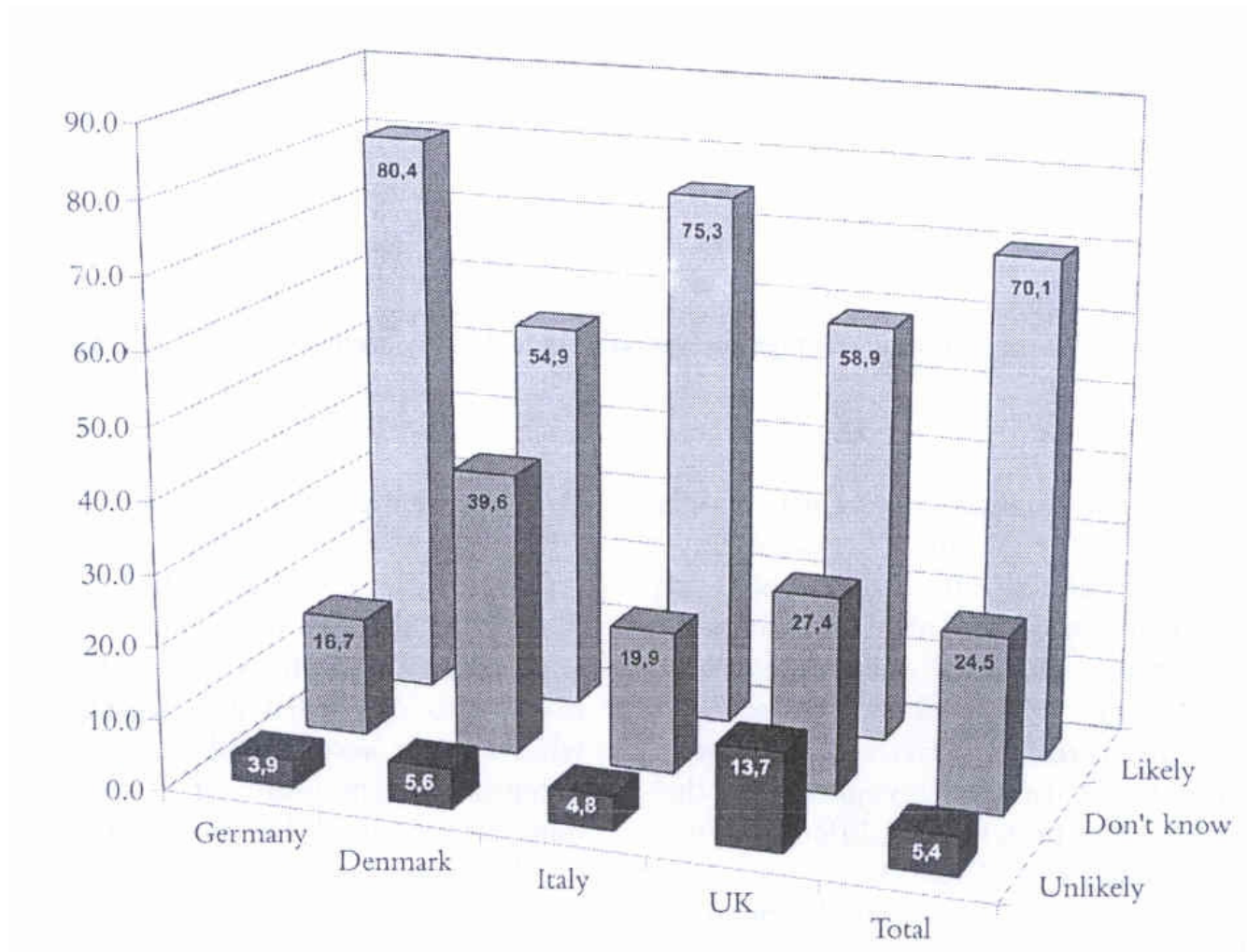
- Rückgang der Verordnungen von Hormonpräparaten (Tagesdosen) zwischen 1999 und Ende 2006 um über 60 % (gesetzliche Krankenversicherung)
- besonders bei Frauen in Peri- und Postmenopause
- Grund des Rückgangs: Diskussion über Zusammenhang zwischen gynäkologischen Tumoren und Hormontherapie

Quelle: Arzneiverordnungsreport 2007
Deutsches Ärzteblatt 6, 2008



Bild: BfR

Akzeptanz von Isoflavon-Präparaten in Europäischen Ländern



Antwort auf die Frage: „Could you imagine yourself using isoflavones as a way of alleviating menopausal symptoms or problems?“

Koebnick et al., 2005

Unterschiede von Isoflavon-Präparaten

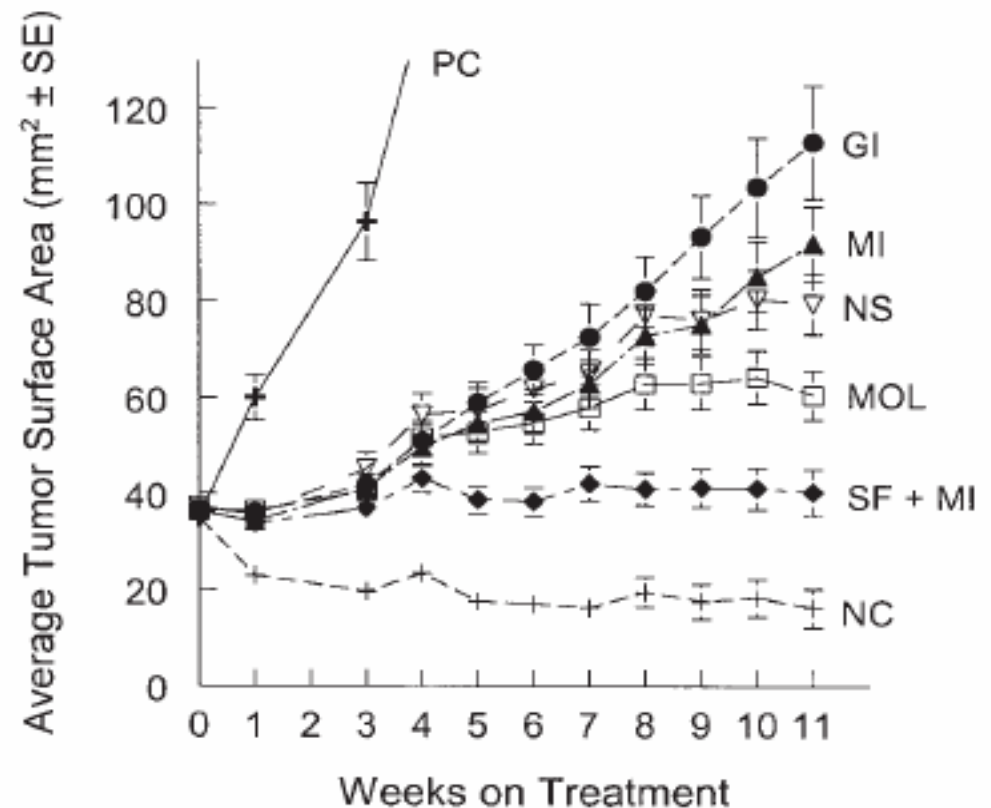
- Ausgangsmaterial, z. B. Soja, Sojakeimlinge, Rotklee
- Herstellungsverfahren, z. B. Isolierung von Einzelsubstanzen, Extraktionsverfahren, Konzentrate, unterschiedliches Isoflavonspektrum
- sonstige Zusätze, wie Vitamine, Mineralstoffe, andere Pflanzenstoffe
- galenische Formulierung, meist Kapseln, Tabletten
- ungenügende Kennzeichnung der Inhaltsstoffe, Begleitstoffe, Begleitmatrix
- fehlende Standardisierung / Spezifikation
- Vorliegen als Aglykon / Glykosid
- Relation der Isoflavone untereinander
- empfohlene Tagesverzehrsmengen, meist ca. 20 – 120 mg Isoflavone, teilweise mehr

Beeinflusst der Verarbeitungsgrad oder die Lebensmittelmatrix die Isoflavon-Wirkungen (Tiermodell)?

Tiermodell: athymische, ovariectomierte Mäuse
implantierte humane MCF-7 Brustkrebszellen, Estrogen-sensitiv

NC = Negativ-Kontrolle
SF = Sojamehl + Isoflavon-Gemisch
MOL = Soja Melasse
NS = Soja-Extrakt-Präparat
MI = Isoflavon-Gemisch aufgereinigt
Gi = reines Genistein
PC = Positiv-Kontrolle mit
17beta-Estradiol

(Genistein-Gabe
in äquivalenten Mengen)



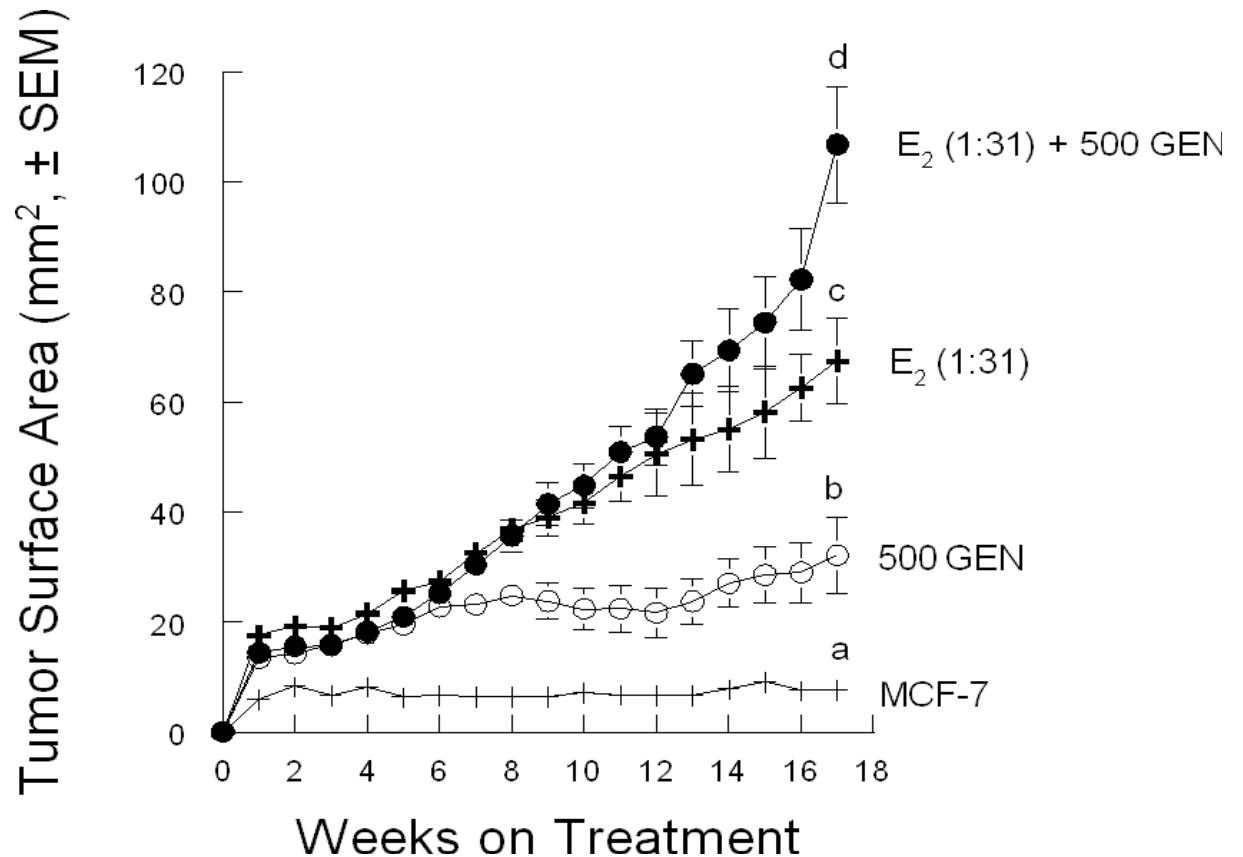
Studie Allred et al., 2004

Wachstumsstimulation gegenüber Estrogen-sensitiven Krebszellen durch Genistein (Tiermodell)

Tiermodell: athymische, ovariectomierte Mäuse
implantierte humane MCF-7 Brustkrebszellen, Estrogen-sensitiv

Mausmodell mit
Implantat mit
kontinuierlicher
Estradiol-Abgabe:

Genistein
zeigt additiven Effekt
zum Estradioleffekt,
Stimulation
Estrogen-sensitiver
Tumorzellen



Studie Ju et al., 2006

MCF-7 = Kontrolle, 500 GEN = 500 ppm Genistein, E₂ = 17beta-Estradiol

Wirkungen - Effekte am Tiermodell

Im Tiermodell an Mäusen mit implantierten menschlichen Brustkrebszellen bewirkte Verfütterung von Genistein bzw. Sojaproteinisolat beschleunigte Wachstum dieser Tumorzellen.

Ju et al., 2001; Ju et al., 2006; Power et al., 2006; Saarinen et al., 2006

Aber: Uneinheitliche Datenlage, verschiedene Tierstudien / Tiermodelle zeigen keine Tumor-promovierenden Effekte.

Übertragbarkeit auf den Menschen gegeben?

Besteht ein Risiko prokarzinogener Effekte insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko bzw. mit bereits vorhandenen (unbekannten) Estrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomzellen?

Effekte am Endometrium

Effekte an der Gebärmutterschleimhaut unter Langzeiteinnahme höherer IF-Dosierungen

- Humanstudie
- Frauen in Peri- und Postmenopause (n = 376, bei Studienabschluss n = 298)
- doppel-blind, Placebo-kontrolliert
- Dauer 5 Jahre
- tägliche Dosis: 150 mg Soja-Isoflavone
(davon 40-45% Genistein, 40-45% Daidzein, 10-20% Glycitein)

Ergebnis der Endometriumbiopsien:

- Nach 30 Monaten keine Hyperplasien der Gebärmutterschleimhaut (beide Gruppen)
- Nach 5 Jahren bei 6 Frauen in Verumgruppe (3,4 %) Hyperplasien als Indiz für estrogenartige Effekte (keine Karzinome), nicht dagegen in der Placebogruppe

Studie Unfer et al., 2004

Risiken beim Menschen, z. B. weibliche Brustdrüse, Uterus, was ist gesichert?

"Data on the beneficial or adverse effects of isoflavones on mammary cancer remain contradictory and therefore inconclusive. It remains uncertain as to whether the low estrogenic potency of isoflavones has an estrogenic, antiestrogenic, or at all any effect on the mammary gland. ... Results from cell biological and animal experimental investigations on soy/isoflavones and genistein in particular are highly contradictory. Judging by the cell biological, animal experimental, and clinical studies at hand, the **safety of the mammary gland and the endometrium is not guaranteed**. There is a lack of clinical endpoint studies with the exclusive aim of investigating the incidence of mammary cancer in connection with soy/isoflavone intake."

Wuttke et al., 2007

"With our current state of knowledge, we cannot conclude whether consumption of soy, SIF (soy isoflavones)-supplemented food or the use of particular isoflavones as therapeutics **will have positive, null or even adverse effects on cancer** (particularly, steroid hormone-dependent) risk and treatment."

Wietrzyk et al., 2005

"There is no compelling evidence that phytoestrogens help menopausal symptoms, and given potential concerns for stimulating breast cancer cell growth, it should not be recommended for use to treat these symptoms in this population. Although not definitive, research suggesting genistein stimulates breast cancer cell growth in in vivo animal models suggests women should be advised against claims that soy is a "safe" estrogen product and informed that some research indicates it could increase risk of recurrence. Women should be informed of the conflicting data in this regard and the lack of good quality studies (placebo-controlled randomized trials) that directly address this issue. ... **The consumption of high-dose isoflavone supplements by women at high risk or by breast cancer survivors cannot be recommended.** Several recent reviews are in agreement with this recommendation. ... "

Duffy et al., 2007

Klinische Wirksamkeit verschiedener Medikationen bei Wechseljahresbeschwerden (vasomotorische Symptome)

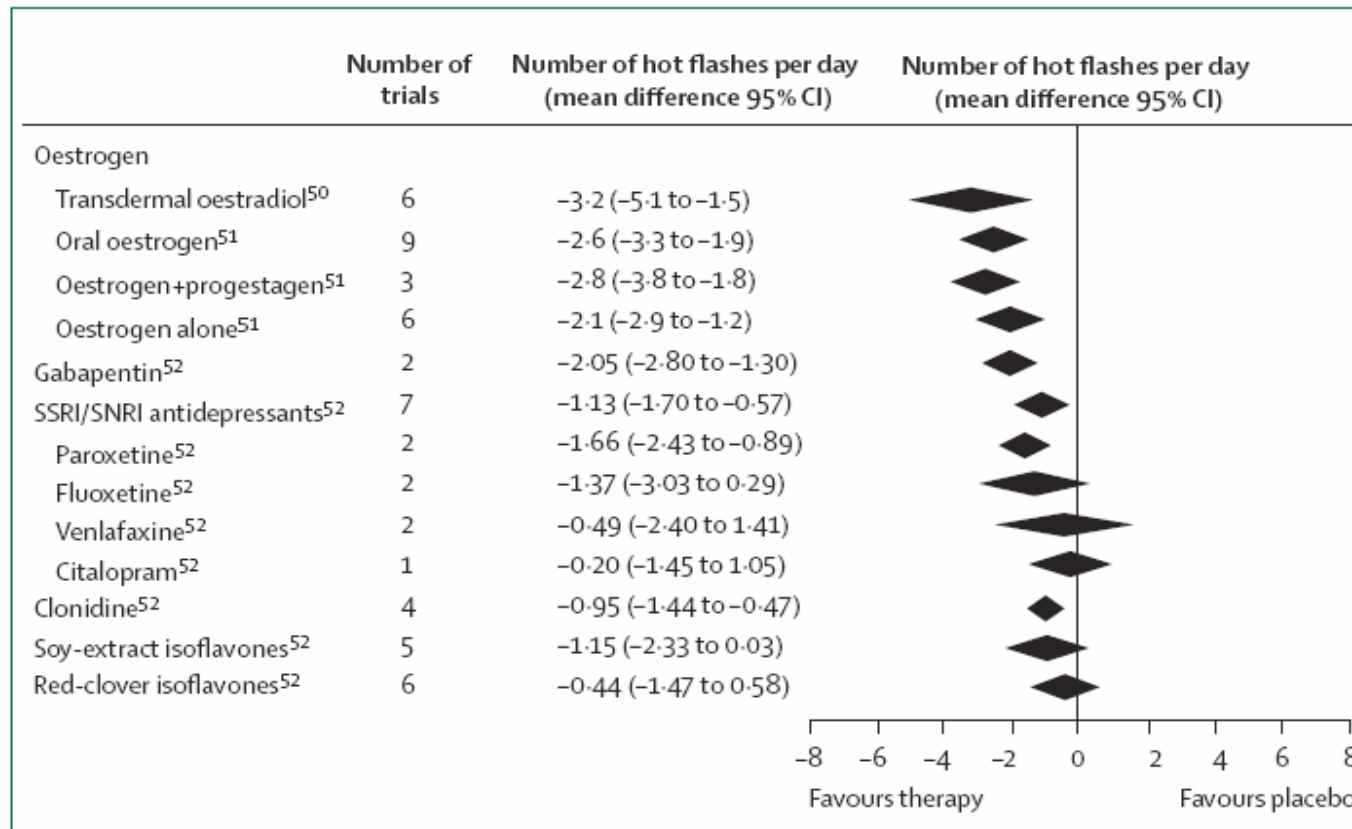


Figure 3: Results of trials of therapies for hot flashes

Hot flashes were reduced by two to three flashes per day with oestrogen, two with gabapentin, about one with paroxetine, and one with clonidine in double-blind, randomised, placebo-controlled trials. Isoflavones had slight or no effect.

Nelson, 2008 (Daten zu Isoflavonen basierend auf Nelson et al., 2006)

Klinische Wirksamkeit von Isoflavonen bei Wechseljahresbeschwerden (vasomotorische Symptome)

Cochrane Collaboration, Review, 2007:

„Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms“

- bis März 2007 publizierte klinische Studien
- 30 Studien erfüllten die gegebenen Einschlusskriterien

Ergebnis:

"There is **no evidence of effectiveness** in the alleviation of menopausal symptoms with the use of phytoestrogen treatments. ... Overall, there was no conclusive evidence that soy extracts had a positive effect on hot flush frequency or severity. ... Overall, there was no evidence that red clover extracts had a positive effect on hot flush frequency or severity. ... There is **no conclusive evidence that phytoestrogen supplements effectively reduce the frequency or severity of hot flushes and night sweats in postmenopausal women**. Many of the included studies were of poor quality and results were inconsistent, providing no guidance on which type of product was likely to be more beneficial. There is no evidence of harmful side effects from the use of these supplements."

Lethaby et al., 2007

Offene Fragen

- „Untere Grenze“ einer als sicher anzusehenden Behandlungsdauer nicht exakt bestimmbar.
- Begrenzung der Tagesverzehrsmenge isolierter Isoflavone, z. B. Schweiz.
- Etwaige Risiken für gynäkologische Tumore weiter diskutieren, insbesondere noch nicht diagnostizierte Estrogenrezeptor-positive Tumoren der Brustdrüse.
- Beachtung eines bestehenden Jodmangels (mögliche Schilddrüseneffekte durch IF).
- Einordnung als Arzneimittel mit Nutzen-Risiko-Abwägung im Zulassungsverfahren?
- Wirkung bei Frauen in den Wechseljahren zur Symptomlinderung fraglich. Irreführung?
- Notwendigkeit klarer Kennzeichnung, Anforderungen an Qualität der Produkte.
- Gezielte Information an Verbraucher/innen, an Ärzte/Ärztinnen, Apotheker/innen nötig.

Zusammenfassung

Lebensmittel müssen sicher sein, EU-Verordnung (EG) Nr. 178/2002.

- Behauptete günstige Wirkungen isolierter Isoflavone auf peri-/ postmenopausale Beschwerden (vasomotorische Symptome) nicht hinreichend belegt.
- Potenzial zur Auslösung gesundheitlich nachteiliger Wirkungen (z. B. weibliche Brustdrüse, Uterus, Schilddrüse) unzulänglich untersucht.
- Sicherheit beim Menschen nicht ausreichend belegt, insbesondere bei Langzeitgabe und höherer Dosierung. Gesundheitliche Unbedenklichkeit isolierter Isoflavone nicht ableitbar.
- Zielgruppe = Risikogruppe?
 - Frauen in der peri-/ postmenopausalen Phase
 - erhöhtes Brustkrebsrisiko
 - vorhandene (noch nicht diagnostizierte) ER+ Karzinomzellen als Gegenanzeige

Empfehlung BfR: Gegenwärtig keine wissenschaftliche Basis für Empfehlung der Einnahme isolierter / angereicherter Isoflavone in Lebensmitteln, insbesondere in höheren Dosen und langfristig.



Risiken erkennen – Gesundheit schützen

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Dr. K. Richter

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de