

Isoflavone auf dem Prüfstand: Indiziert bei Mama-Ca- Risiko?

Der Einsatz nutritiver Isoflavone wird unter dem Risiko eines Mama-Ca's kontrovers diskutiert. Sind Isoflavone sicher in der Anwendung als Nahrungsergänzungsmittel? Gibt es fundierte Gegenargumente die einer Anwendung entgegenstehen?

Das Mama-Ca hat eine steigende Tendenz in europäischen Ländern. Statistisch ist jede 9. Frau betroffen und ca. 43.000 Erkrankungen/Jahr werden in Deutschland beobachtet. Die Häufigkeit hat sich in den letzten 20 Jahren verdoppelt. Als mögliche Ursachen werden derzeit erbliche Faktoren, Ernährung und Störungen im Östrogenmetabolismus diskutiert.

- Das Risiko an einem Mama-Ca zu erkranken ist erhöht bei
- Früher erste Periodenblutung (< 12. Lj.)
- Spätes Eintreten der Wechseljahre (> 55 Lj.)
- Kinderlosigkeit
- Geburt des 1. Kindes nach dem 32. Lj.
- Übergewicht nach den Wechseljahren

Dagegen wird beobachtet, dass in Ländern mit höherem Isoflavonkonsum das Mama-Ca seltener auftritt. Zu den Ländern mit erhöhtem nutritiven Phytoöstrogenkonsum gehören u.a. Länder Südostasiens.

Tabelle: Phytoöstrogenkonsum in verschiedenen Lebensräumen

- | | |
|--------------------|-----------------|
| – asiatische Kost | 50 - 60 mg/tgl. |
| – mediterrane Kost | 15 - 30 mg/tgl. |
| – westliche Kost | max. 5 mg/tgl |

In einigen Ländern Asiens wird damit durchschnittlich 10 mal mehr Phytoöstrogene konsumiert wie in Ländern Europas. Gleichfalls liegt z.B. ein 5 fach geringeres Risiko in Japanischen Bevölkerung vor. Zu betonen ist, dass die Erkrankungshäufigkeit wieder bei japanischen Auswanderinnen z.B. nach USA/Australien zunimmt. Dies könnte auf den nutritiven Effekt eines vermehrten Sojakonsums zurückzuführen sein.

Diese Beobachtung allein erlaubt jedoch keinen Rückschluss auf die Individuelle Wirkung von Sojaisoflavonen bei Frauen. Auch Die vorliegenden Studien ermöglichen bislang jedoch noch keine eindeutige Aussage über eine vermehrte Isoflavoneinnahme. Für die Langzeitanwendungen fehlt daher anscheinend die notwendige Evidenz. Sojaprodukte sind auf dem Markt nicht immer einheitlich definiert: Es existieren unterschiedliche Ausgangssubstanz (Soja, Kemplinge, Rotklee) mit unterschiedlichen Inhaltsmengen. Sojanahrungsergänzungsmittel unterliegen einem unterschiedlichem Herstellungsverfahren, enthalten unterschiedliche Zusätze (Vitamine, Mineralstoffe)-.und die Inhaltsstoffe liegen ebenfalls recht unterschiedlich vor: (Aglykon oder Glykosid) Ein Lebensmittel kann darüber hinaus eine andere Wirkung wie die Einnahme von konzentrierten Isoflavonen darstellen. die Sojaisoflavongabe mit NEM oder EBD vergleichbar: Das Lebensmittel liegt mit einer unterschiedlichen Matrix vor, die Verdaulichkeit kann dadurch entscheidend beeinflusst werden.

Die fehlende Standardisierung der Sofflavonprodukte erschwert die Beurteilung der Datenlage. **Wuttke et al 2007.**

Es ist jedoch zu betonen, dass die Datenschwäche nicht primär einmal den Produktwirkungen angelastet werden darf. Schwächen im Studiensetting mancher Untersuchungen zur Isoflavon-Wirkung tragen erheblich zur Datenunsicherheit bei. Häufig mangelt es an ausreichender Definition des Studienprodukts bzw. um eine klarer Aussage über die eingeschlossenen Probandinnen. Es bleibt hinlänglich fest zu halten, dass schädliche Nebenwirkungen in den bisherigen Studien allerdings noch nicht dokumentiert werden konnten. **Lethaby et al 2007.**

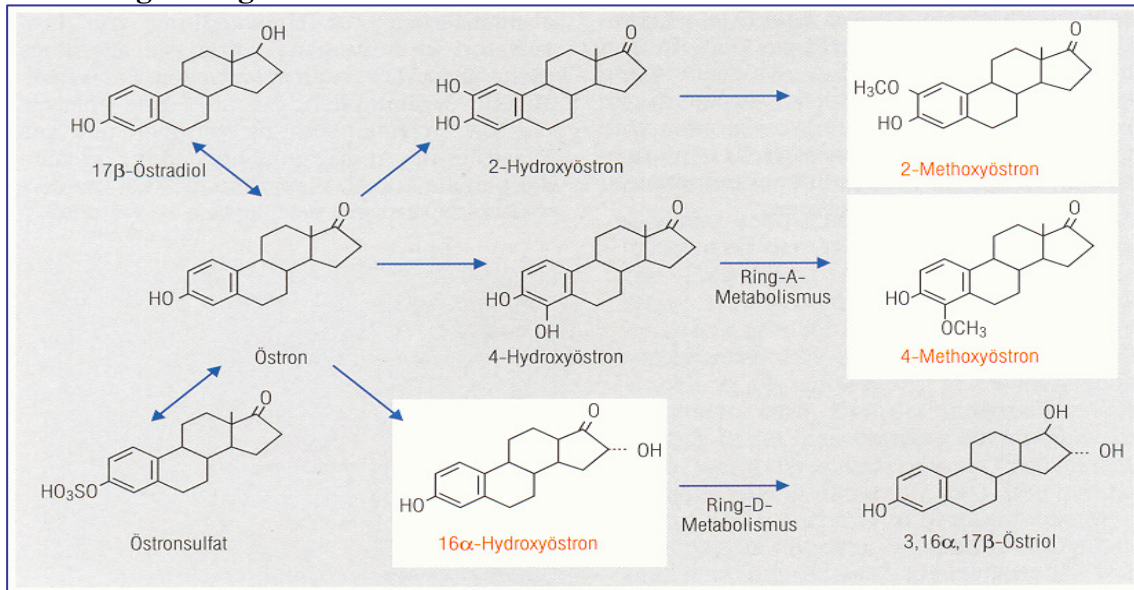
Das Risikoprofil zum Mama-Ca bei Frauen (zumindest im Klimakterium) ist scheinbar eng an den Östrogenmetabolismus gebunden und stellt damit eine individuelle Dispositionsebene dar. Anscheinend ist das Risiko bei Frauen erhöht, die einen vermehrten 16(17-OH) Metabolismus aufweisen. Dies ging aus Daten der Ordet-Studie hervor.

Ordetstudie:

Studiendesign: Zwischen 1987 und 1992 wurden 10786 Frauen im Alter von 35 bis 69 untersucht (ORDET-Studie). Frauen mit Krebserkrankung oder unter HRT waren ausgeschlossen. Nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

wurden bei 144 Krebspatientinnen bzw. 576 Kontrollprobandinnen die 2- und 16 α -Hydroxyöstronwerte im Urin bestimmt.

Abbildung Östrogenmetabolismus:



Quelle: Estrogen metabolism and Risk of Breast Cancer: A Prospective Study of 2:16 α -Hydroxyestrone Ratio in Pre- and Postmenopausal Women Muti et al.; Epidemiology 2000 Nov; 11(6):635-40

Ergebnis und Aussage der Ordetstudie:

- 16 α -Hydroxylierung von Östrogenen ist bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs dramatisch erhöht.
- Stärke der 16 α -OHE-Bildung steigt zusammen mit dem genetischen Brustkrebsrisiko.
- Verstärkte 2-Hydroxylierung ist mit einer Reduktion der 16 α -Hydroxylierung äquivalent.
- Beeinflussung der Östrogenmetabolisierung kann das Brustkrebsrisiko vermindern.
- FAZIT: „...a potential role of estrogen metabolism as an indicator of undiagnosed breast cancer rather than a precursor“. Eine erhöhte Ratio von 2- zu 16 α -Hydroxyöstron war bei premenopausalen Frauen mit einem 40-45% erhöhten Risiko für Brustkrebs verbunden.

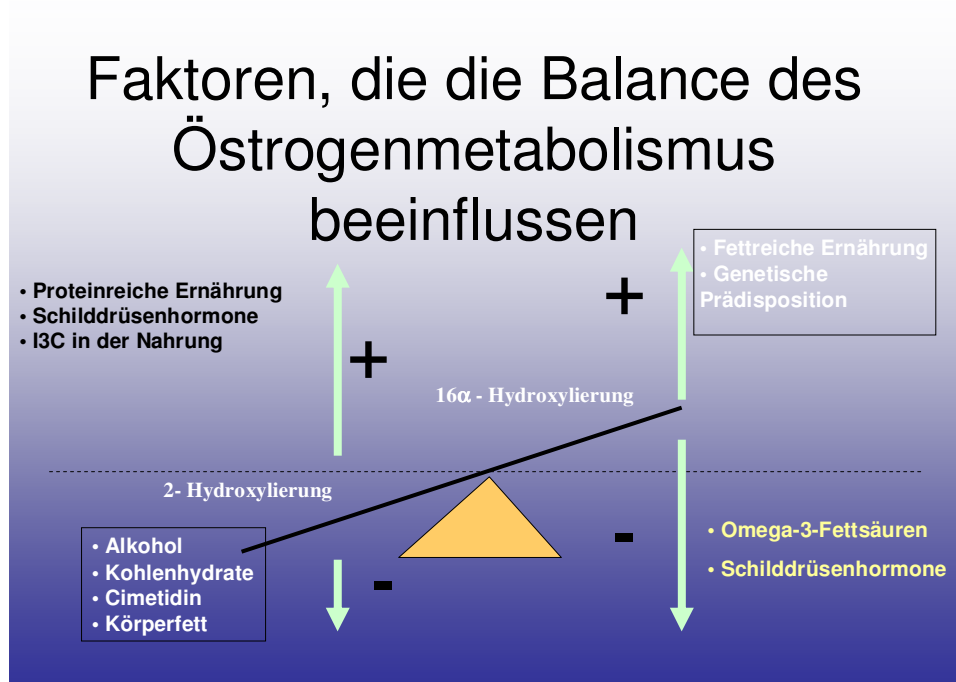
Bei der Untersuchung zur Wirkung von Isoflavonen beim Mama-Ca-Risiko müssten also diese individuellen Metabolisierungsschritte in die Gesamtbetrachtung der Studiendaten eingeschlossen werden. Dies

würde möglicherweise zu klaren Aussagen bezüglich des Nutzens führen.

Auf eine vermehrte 2-Hydroxylierung ist ferner bei sportlicher Aktivität, Einnahme von Schilddrüsenhormonen und dem Verzehr von Indol-3-Carbinol auszugehen. Auch Isoflavone verstärken diesen Metabolisierungsschritt.

Abbildung Wechselwirkung der Risikofaktoren des Mamacarcinoms

2. Stufe:



Die Studienlage müsste also nach diesen Einflußgrößen differenziert werden.

Andererseits erlaubt diese Kenntnisse den hypothetischen Rückschluss, das die positive und protektive Wirkung der Isoflavone aufgrund fehlender Differenzierung des 2:16OHE Verhältnisses bei den untersuchten Frauen statistisch bislang noch nicht dargestellt werden konnte. Interventionsstudien mit Erfassung der individueller 2:16OH-Metabolisierung liegen in Bezug auf die Evaluierung von Isoflavonen (Genisteinen) beim Mama-Ca Risiko derzeit nicht vor.

Zu den Daten, die den positiven Einfluss der Isoflavone betonen gehören folgende Überlegungen:

Die Isoflavone (z.B. Glyceolline) verhalten sich antiöstrogen

- Glyceolline entfalten als Sojaflavonoide antiöstrogene Eigenschaften. Glyceolline reduzieren die durch 17 β - Estradiol induzierte Proliferation von Brustzellen

Burrow et. al. J.Clin. Endocrin Metab. 86 4 (2001) 1750-1758

Auch weisen bekanntlich die Sojaproteine hohe Glycinanteile auf. Diese Aminosäure wurde in Zusammenhang mit Leberschutz beschrieben und soll durch Hemmung von TNF- α sogar cytostatische Eigenschaften entwickeln können.

Quelle: Reglin J.Orthomol. Med. 14 (4) 2006

Sojaflavone verlängern die Folikelphase und Verkürzen die Lutealphase

- Brustkrebs Patienten haben eine signifikant niedrigere Zykluslänge
- 60g Sojaprotein mit 45 mg Isoflavon/d über 1 Monat führte bei prämenopausalen Frauen mit regelmäßigen ovulatorischen Zyklus zur Verlängerung der Folikelphase und Verzögerung der Menstruation.
- In der Folikelphase ist die Epithelproliferation der Brust am geringsten. In der Lutealphase am höchsten.
- Verlängerung des Menstruationszyklus bedeutet eine Reduktion der Gesamtlebenszyklen und Reduktion der Gesamtöstrogenexposition

Quelle: Casady et al.: AM J. Clin Nutr. 60, 3 333-340 (1994)

Sojaflavone reduzieren darüber hinaus möglicherweise die Polyaminsynthese

- Methionin ist Baustein der Polyaminsynthese.
- Polyamine sind wichtige Bausteine für Zellsynthese und wichtig für die Zellteilung der Krebszelle.
- Sojaproteine enthält wenig Methionin !!!

Quelle: Cline & Hughes Cancer Treatment and Research 94 107-134 (1998)

- Sojaproteine wirken chemoprotektiv durch den Inhaltsstoff Lunasin

Quelle: 5. Internationales Soja Symposium Orlando USA 2003

Isoflavone können möglicherweise vermehrt ER- β -Rezeptoren stimulieren

- Es gibt 2 Subtypen Östrogenrezeptoren :
- ER- α : Mama, Uterus, Leber.
- ER- β : Ovarien, Gehirn, Blutgefäße, Lunge
- Endogene Östrogene haben gleichermaßen Affinität an beide Rezeptoren-
- Sojaflavone binden stärker an ER- β und ähneln daher in ihrer Wirkung den selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM).

Quelle: Wuttke et al. Dt. Zeitschrift Onkologie 36 1 (2004) 35-37

Sojaisoflavone steigern SHBG

- Verzehr von SP führt zum Anstieg von SHBG im Serum -> Reduktion des freien Östrogens ->Effekt der Östrogenbindung \uparrow
- Ein hoher SHBG-Spiegel und niedrigere Östrogenspiegel reduziert das Mamma Ca Risiko

Quelle: Pino et al. J. Clin. EndocrinologyMeta 85 2797-2800 (2000), Quelle: Braendle, W: Das Klimakterium. Wiss Verlags mbH Stuttgart 2000

Sojaisoflavone stabilisieren Vitamin D Haushalt

- Sojaflavone optimieren die extrarenale Vitamin D- Synthese und reduzieren den Vit-D-Abbau.
- Vit D wirkt apoptotisch auf Mammakrebszellen und unterstützt die DNA-Reparatur

Quelle: 5.Internationales Soja Symposium Orlando USA 2003.

Schlussfolgerung:

Die momentane Datenlage erlaubt keine abschliessende Aussage zum Risiko und Nutzen von Isoflavongaben bei Mama-Ca. Dies liegt wohl weniger an der Wirkungsprofil dieser Stoffgruppe als mehr am mangelnden validen Studiendaten.

Es muß bei der Frage der Riskobeurteilung auch das relative Risiko ferner kalkuliert werden. Da beispielsweise der Isoflavongehalt in Erbsen bis zu 200mg/kg reicht und in Sojabohnen sogar ein 10fachen Isoflavon-Gehalt auftreten kann, sollte bei dieser Risikoevaluierung

die Verhältnismässigkeit bedacht werden. Kann also die eine Einnahme von 100-200mg Isoflavonen über NEM bzw. EBD das Risiko gegenüber eine Nahrungsaufnahme über Soja oder Leguminosen tatsächlich signifikant erhöhen? Vorläufig bleibt hier nur der Vergleich mit epidemiologischen Daten aus Südostasien bei der gegenüber der westeuropäischen Ernährungsweise die Risikorate deutlicher niedriger anzusetzen ist.

Etliche Daten bestätigen die potentiell günstige Wirkung von Isoflavonen. Allerdings ist auch aufgrund der multiplen Einflußfaktoren auf die Mama-Ca-Genese in absehbarer Zeit wohl nicht davon auszugehen, dass genügend Evidenz zur Wirkung von Isoflavonen in Hinblick auf das Mama-Ca vorgelegt werden kann. Ein Schlüsselfaktor mag der individuelle 2:16OH-Metabolismus des endogenen Östrogens darstellen. In besonderen Fällen wird daher angeregt dieses Verhältnis individuell bestimmen zu lassen.

Die Genistein-Einnahme in der Jugend kann übrigens wahrscheinlich effektiver vor dem Mamma Ca schützen als die Einnahme in den späteren Lebensjahren. Es vermehren sich unter frühzeitiger Genistein-Einnahme hochdifferenzierte Gewebestrukturen der Mamma. Undifferenziertes Endknospengewebe ist besonders empfindlich für eine karzinogene Veränderung

Quelle: Messina M. Dt. Zeitschrift für Onkologie 36 1 9-16 (2004):

Claus Muss

Lehrbeauftragter Donau Universität Krems/A
Nutritive Medizin & Mikronährstoffkunde
AV Prof Public Health
St. Elisabeth University Bratislava, SK