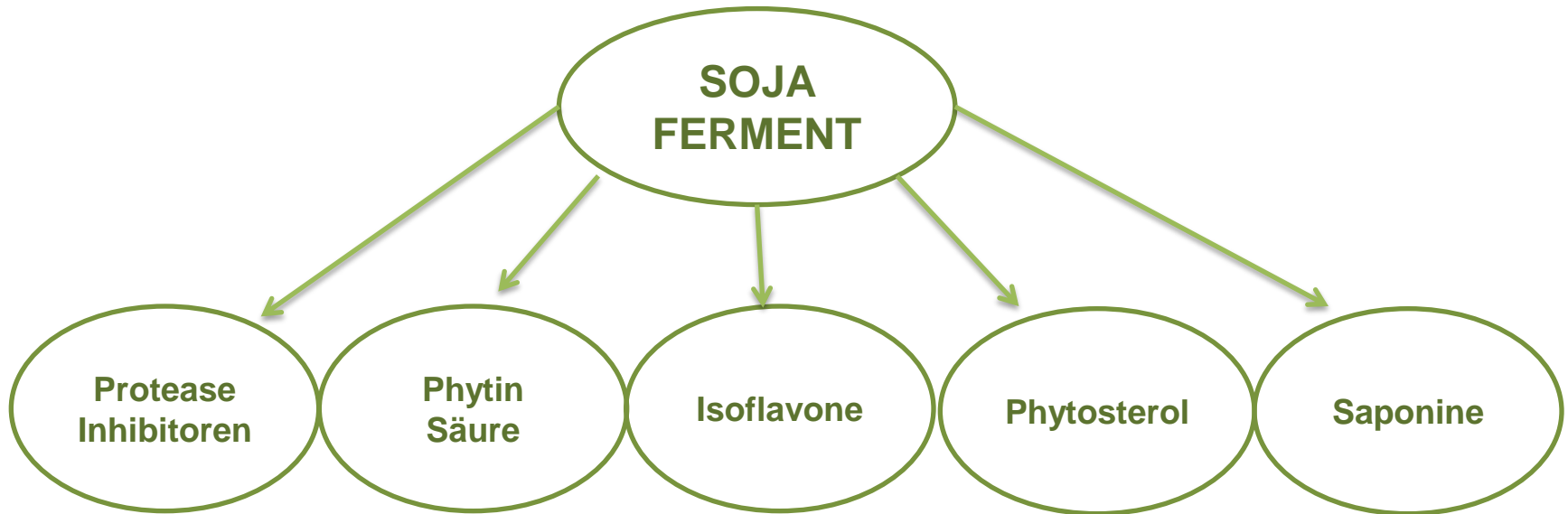


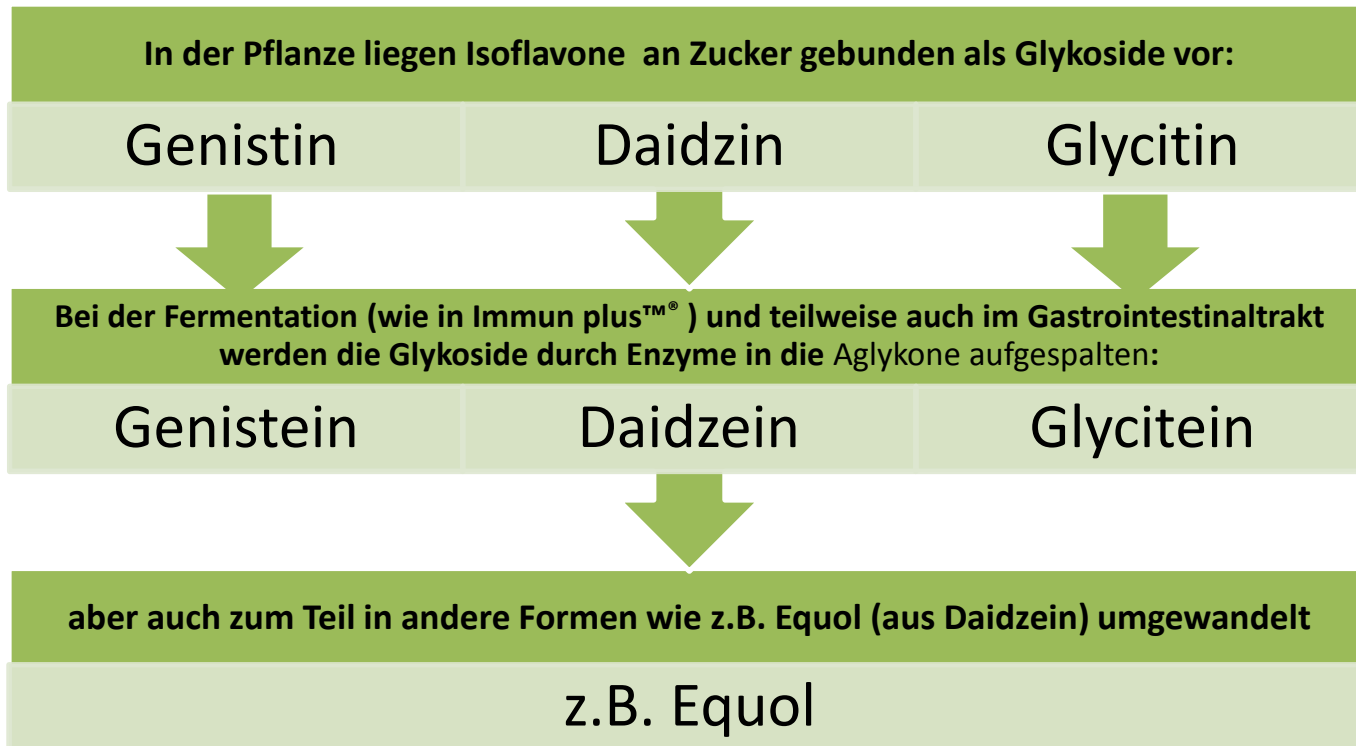
Die Sojabohne und Ihre Metaboliten

Die Kraft steckt in der gesamten Bohne und wird durch Fermentation freigesetzt



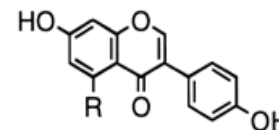
- Soja zählt mit über 10 000 Publikationen und bis zu 800 neuen Beiträgen pro Jahr zu den besterforschten Pflanzen
- Sojanahrungsmittel und die enthaltenen Isoflavone wurden bisher an mehr als 400000 Frauen und 100000 Männern untersucht
- Die aktuelle Studienlage ergibt ein exzellentes Sicherheitsprofil

ERHÖHTE BIOVERFÜGBARKEIT DURCH FERMENTATION AGLYKONE WERDEN FREI GESETZT



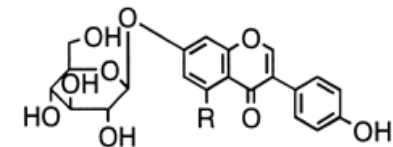
Wobei nur ca 30 % der Europaer zur Bildung von Equol in der Lage sind. Aglykone werden wesentlich besser resorbiert und erhöhen somit entscheidend die Bioverfügbarkeit.

Der Aglykonanteil stellt 60 % des Gesamtgewichtes des Glykosides: 100mg Isoflavonglykoside entsprechen daher ca 60 mg Isoflavon-Aglykone



R=OH: Genistein
R=H : Daidzein

Aglycones (IFA)



R=OH: Genistin
R=H : Daidzin

Glucosides (IFG)

Wirkmechanismen der Phytoöstrogene aus Soja

1. **Antiöstrogene Wirkung** : Isoflavone besitzen nur eine schwache Östrogenwirkung (1 : 1.000 bis 1: 10.000). Sie binden an Östrogenrezeptoren (ER-alpha), jedoch ohne im wesentlichen selbst eine Wirkung zu entfalten und blocken somit die „starken“ körpereigenen Östrogene, deren Wirkung dann ausbleibt. Über diesen Mechanismus wirken Isoflavone als Antiöstrogene.
2. **Stimulation der Synthese des SHBG** (sexual-hormone-binding-globuline) in der Leber, dadurch liegen mehr körpereigene Östrogene in gebundener (biologisch inaktiv) Form vor
3. **Umwandlung vom 17 β -Estradiol über 4- 16 Hydroxyestron in das gute 2 –Hydroxyestron** das in Soja enthaltene Derivat Indol-3-carbinol moduliert den Östrogenstoffwechsel derart, dass aus dem tumorfördernden 4-16 Hydroxyestron das gute 2 Hydroxyestron gebildet wird.
4. **Natürliche selektive ER- β Agonisten** Isoflavone docken selektiv am ER- β Rezeptor an und führen somit zu einer Expression

Aktuelle Studienlage

Positiver Trend durch Soja

„Shanghai Breast Cancer Survival Study“ Prof. Dr. Xiao Ou Shu - Vanderbilt University (Nashvill, USA)

- 5043 Frauen nach Brustkrebstherapie
- Laufzeit 5 Jahre
- Tägliche Gabe 30mg -70mg
- ca 11 g Sojaprotein

Frau Prof. Shu konnte anhand klinischer Daten eine Verbesserung der Fünfjahresüberlebensrate, eine geringere Rezidivrate bei Brustkrebspatientinnen, sowie den Nutzen der Kombination von Tamoxifen mit Isoflavonen zeigen(Shu 2010)

Aktuelle Studienlage

Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy

Xinmei Kang ¹, Qingyuan Zhang ¹, Shuhuai Wang ², Xu Huang ¹, Shi Jin ¹

Dr. Xinmei Kang (Harbin Medical University, China) unterstützte die Kohortenstudie von Shu durch eigene klinische Daten an operierten Brustkrebspatientinnen

Nachverfolgungsstudie
524 chirurgisch behandelte Brustkrebspatientinnen
Adjuvante Therapie mit **Anastrozol**
85% waren **ER + und/oder PR +**
Beobachtungszeitraum durchschnittlich **5,1 Jahre**
Publiziert 2010



Isoflavone verringern die Rückfallrate von Brustkrebs bei Patienten unter Anastrozol-Therapie

In der besonders gefährdeten Untergruppe der postmenopausalen Frauen wurde ein statistisch signifikant reduziertes Risiko des Wiederauftretens von Brustkrebs nachgewiesen

Sojazubereitungen zeigen präventive Effekte bei postmenopausalen chirurgisch behandelten Brustkrebspatientinnen

[Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X und Jin S \(2010b\). Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. CMAJ DOI:10.1503/cmaj.091298.](#)

Aktuelle Studienlage

Systematische Auswertung publizierter Daten aus randomisierten klinischen Studien zu den Effekten von Sojazubereitungen, Rotklee und isolierten Isoflavonen auf die Brustgewebisdichte (Tice 2009)

University of California in San Francisco

Randomisierte klinische Studien:
1602 postmenopausale Frauen
Beobachtungsdauer : bis zu 3 Jahren
Tagesdosen : 40 mg – 120 mg



In keiner der Studien zeigte sich eine **Steigerung der Brustgewebsdichte** unter dem Einfluss von

- Sojazubereitungen
- Isolierten Isoflavonen
- Rotklee

Aktuelle Studienlage

Aus der publizierten Literatur lassen sich randomisierte Studien an Frauen mit Brustkrebs entnehmen, in denen die Gabe von 36-132 mg Isoflavonen pro Tag über eine Zeitdauer von bis zu drei Jahren keine negativen Effekte auf die Krebsentwicklung hatte

Randomisierte Studien an Frauen mit Brustkrebs zeigen: **36-100 mg Isoflavonen pro Tag** über eine Zeitdauer von bis zu **drei Jahren keine negativen Effekte** auf die Krebsentwicklung hatte

(Burke et al. 2003; Cheng et al. 2007; Hargreaves et al. 1999; Kaari et al. 2006; Marini et al. 2008; Maskarinec et al. 2009; Nahas et al. 2007; Powles et al. 2008; Qin et al. 2009; Verheus et al. 2008).

Eine Kohortenstudie an **1.954 Brustkrebspatientinnen** zeigte eine **geringere Rückfallquote** und **keinerlei unerwünschte Wechselwirkung mit Tamoxifen**. Es wurden explizit **positive Effekte** gegen **Estrogen-Rezeptor-positivem Brustkrebs** festgestellt

(Guha et al. 2009).

Daten weisen auf einen **Schutz vor Endometriumkrebs** durch vermehrte Zufuhr von Isoflavonen hin

Goodman et al. 1997; Horn-Ross et al. 2003; Xu et al. 2004

Metaanalyse von mehreren Studien* mit einer Dauer von bis zu drei Jahren mit einer tägl. Gabe von **35-132 mg Isoflavonen** In **keinem Fall** ergab sich ein **Einfluss** auf die Struktur des **Endometriums**.

*Albertazzi et al. 2005; Baber et al. 1999; Balk et al. 2002; Burke et al. 2003; Caserta et al. 2005; Cheng et al. 2007; Crisafulli et al. 2004; D'Anna et al. 2007; Duncan et al. 1999b; Duncan et al. 1999a; Han et al. 2002; Kaari et al. 2006; Marini et al. 2008; Nahas et al. 2007; Nikander et al. 2005; Penotti et al. 2003; Petri Nahas et al. 2004; Powles et al. 2008; Sammartino et al. 2003; Scambia et al. 2000; Upmalis et al. 2000).

Studienlage

ORDETSTUDIE: Estrogen Metabolism and Risk of Breast Cancer:

A Prospective Study of the 2/16-Hydroxyestron Ratio in Premenopausal and Postmenopausal Women

Paola Muti,^{1,2} H. Leon Bradlow,³ Andrea Micheli,² Vittorio Krogh,² Jo L. Freudenheim,¹ Holger J. Schuⁿnemann,^{1,4} Martin Stanulla,⁵ Jun Yang,¹ Daniel W. Sepkovic,³ Maurizio Trevisan,¹ and Franco Berrino²

Studiendesign:

Zeitraumen 1987 und 1992

10786 Frauen im Alter von 35 bis 69

Frauen mit Krebserkrankung oder unter HRT waren ausgeschlossen

Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren im Durchschnitt



Ergebnis und Aussage der Ordetstudie:

- 16a - Hydroxylierung von Östrogen ist bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs dramatisch erhöht.
- Stärke der 16a OHE Bildung steigt zusammen mit dem genetischen Brustkrebsrisiko.
- Verstärkte 2-Hydroxylierung ist mit einer Reduktion der 16a -Hydroxylierung äquivalent.
- Beeinflussung der Östrogenmetabolisierung kann das Brustkrebsrisiko vermindern.

Eine erhöhte Ratio von 2- zu 16a - Hydroxyöstron war bei premenopausalen Frauen mit einem 40-45% erhöhten Risiko für Brustkrebs verbunden.

Auf eine vermehrte 2-Hydroxylierung ist ferner bei sportlicher Aktivität, Einnahme von Schilddrüsenhormonen und dem Verzehr von Indol-3-Carbionol auszugehen.

Aktuelle Studienlage

Soja und Hyperplasien des Endometriums

Recherche von **mehreren Studien** zeigen nach täglicher Isoflavongabe von **35 mg – 132 mg** über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren **protektive Effekte** in publizierten Daten ⁴ in Bezug auf Endometriumkrebs⁵



Nur 1 Publikation von Unfer et al. ¹ Laufzeit 5 Jahre interpretierte Hinweise auf Hyperplasien

Hauptschwäche:

- 25% der Anfangshistologien konnten nicht ausgewertet werden
- Es gab keinen einzigen Fall einer Hyperplasie in der Placebogruppe. Das völlige Fehlen solcher Ereignisse über 5 Jahre in menopausalen Frauen setzt ein großes Fragezeichen (Legault et al 1998;² Messina 2009³)

Isoflavone haben protektive Effekte in Bezug auf Hyperplasien

① Unfer, V., Casini, M. L., Costabile, L., Mignosa, M., Gerli, S., und Di Renzo, G. C. (2004). Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil. Steril.* 82 (1): 145-148.

② Legault, C., Espeland, M. A., Wasilauskas, C. H., Bush, T. L., Trabal, J., Judd, H. L., Johnson, S. R., und Greendale, G. A. (1998). Agreement in assessing endometrial pathology: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J. Womens Health* 7 (4): 435-442.

③ Messina, M. (2009). Effects of isoflavones on endometrial tissue and endometrial cancer risk. Symposium on Evaluating the Efficacy and Safety of Isoflavones for Postmenopausal Women, 13-14 May. Milan (Italy): Council for Responsible Nutrition.

④ Schmidt, M. (2009). Soja-Isoflavone bei Wechseljahresbeschwerden. Welchen Nutzen, welche Risiken bergen Pflanzenestrogene? *Gyne* 30 (12): 25-34.

⑤ Messina, M. (2008). The endometrial effects of isoflavones: a discussion paper. *Complement Ther. Clin Pract.* 14 (3): 212-214.

Aktuelle Studienlage

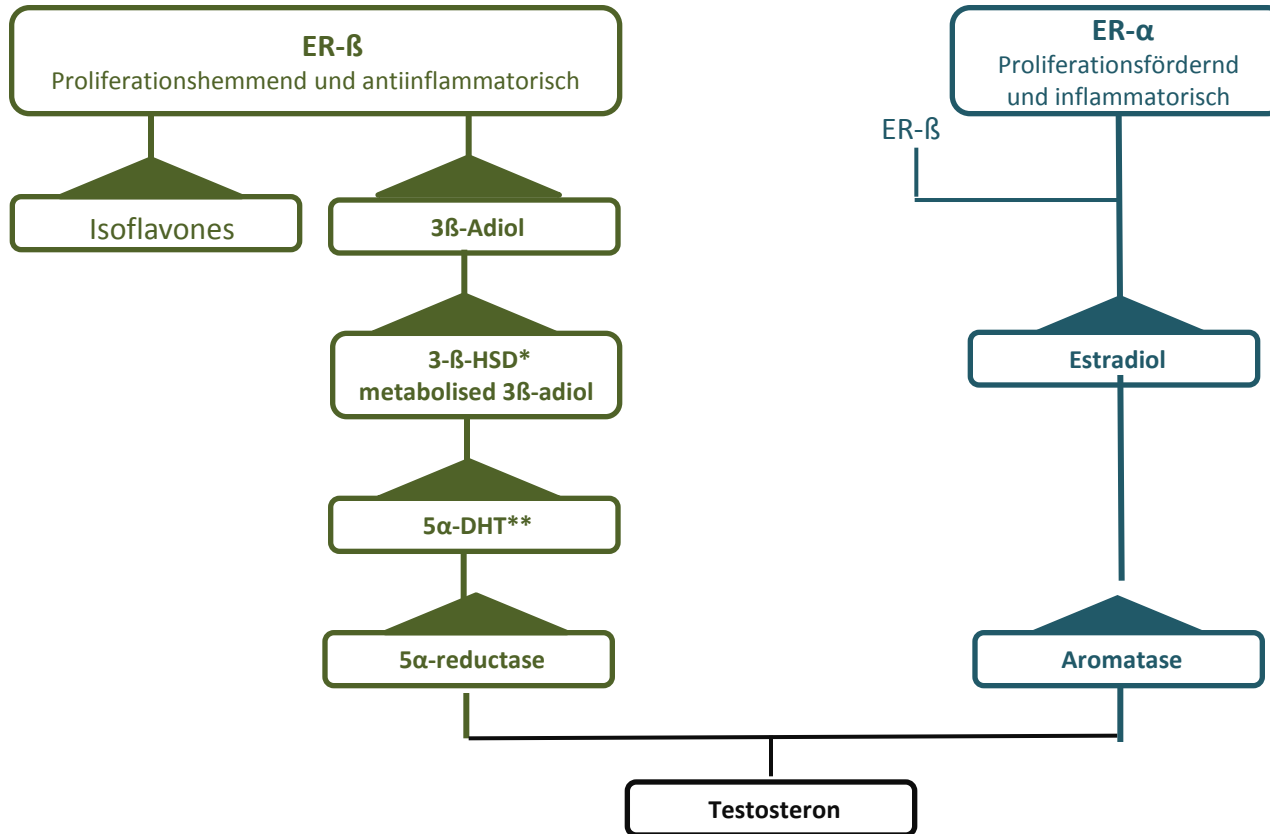
Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis.

Myung et al - Center for Cancer Prevention and Detection, National Cancer Center, Goyang, Korea. msk@ncc.re.kr

Studiendesign : Metaanalyse
Tägl. Zufuhr: Sojaernährung
Studienziel: Risiko für Endometriumkrebs
und Eierstockkrebs

Höhere Isoflavonzufuhr senkt das Krebsrisiko (OR 0,61 95% CI 0,53-0,72) für endokrin bedingte Krebsarten; 0,70 für Endometriumkrebs (95%CI 0,57-0,6) und 0,52 für Ovarialkrebs (95%CI 0,42-0,66)

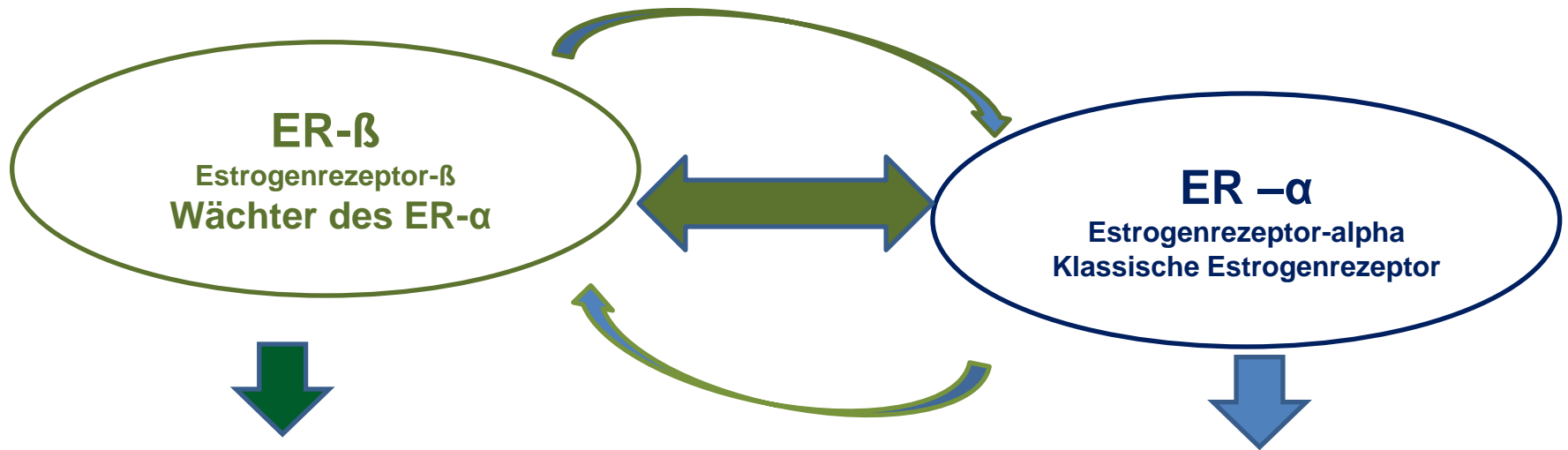
Der Testosteron Metabolismus



Mit zunehmendem Alter wird weniger 3β-Adiol aus Testosteron gebildet, daher kann ein Ungleichgewicht des ER-β zu Gunsten des ER-α entstehen.

- Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Ström A, Treuter E, Warner M, Gustafsson JA (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 87(3):905-931.
- Harris DM, Besselink E, Henning SM, Go VL, Heber D (2005). Phytoestrogens induce differential estrogen receptor alpha- or beta-mediated responses in transfected breast cancer cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 230(8):558-568.
- Mortensen A, Kulling SE, Schwartz H, Rowland I, Ruefer CE, Rimbach G, Cassidy A, Magee P, Millar J, Hall WL, Kramer Birkved F, Sorensen IK, Sontag G (2009). Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects. *Mol Nutr Food Res* 53(Suppl. 2):S266-309.
- Satchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE (1997). Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 350(9070):23-27.

ESTROGENREZEPTOREN



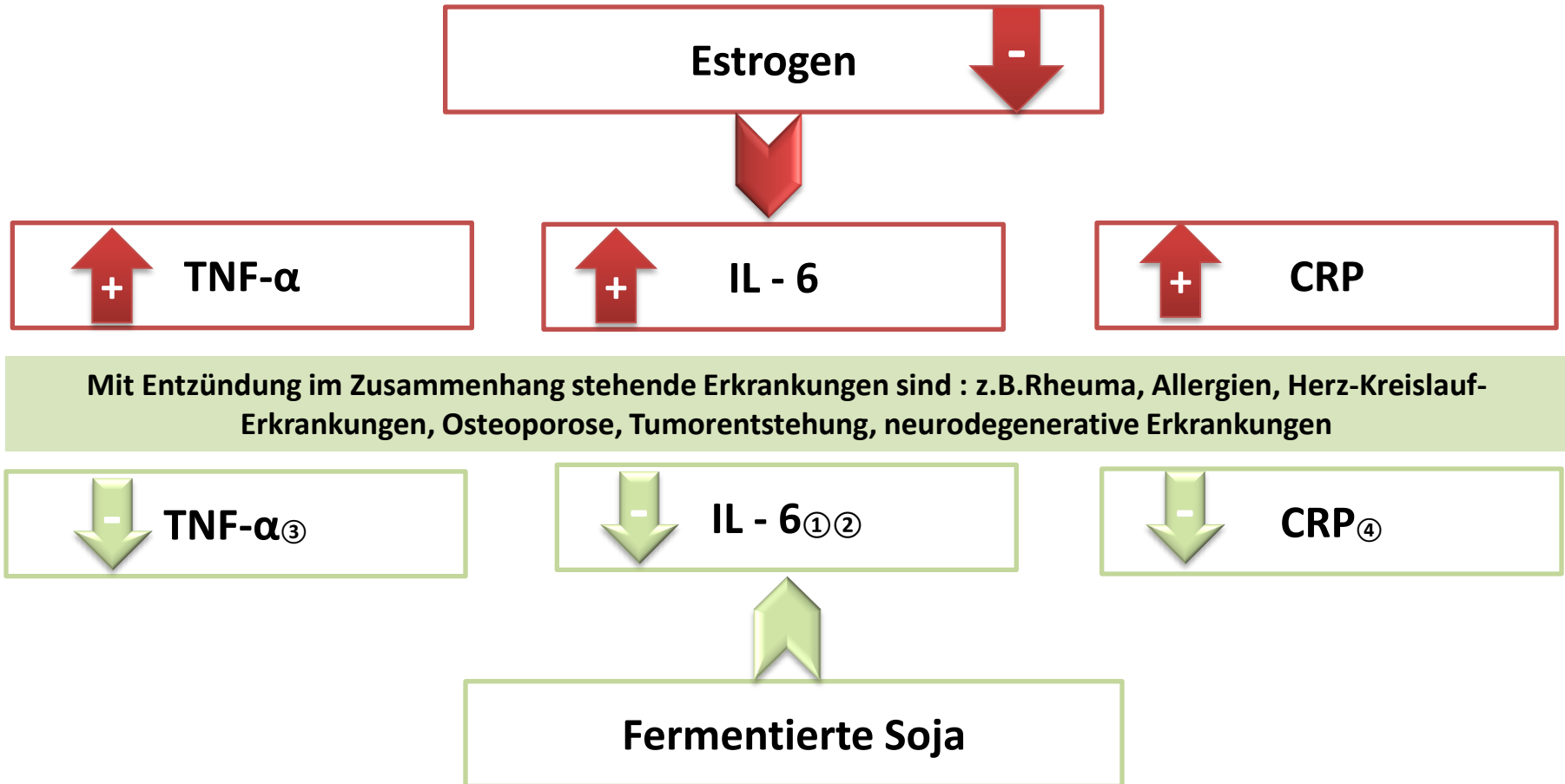
Als Wächter ist er Gegenspieler des ER- α und u.a. verantwortlich :

- Hemmt Zellwachstum
- Hemmt Entzündungen

Verantwortlich für:

- Zellwachstum in hormonsensitivem Gewebe(Monatszyklus/Schwangerschaft)
- Wachstum hormonabhängiger Tumore Brust /Gebärmutter/Endometrium/Prostata
- Entzündungen

Altersbedingter Abfall von Estrogenen und Testosteron Entzündungsprozesse



① [Dijsselbloem, N., Vanden Berghe, W., De Naeyer, A., und Haegeman, G. \(2004\). Soy isoflavone phyto-pharmaceuticals in interleukin-6 affections. Multi-purpose nutraceuticals at the crossroad of hormone replacement, anti-cancer and anti-inflammatory therapy. Biochem. Pharmacol. 68 \(6\): 1171-1185.](#)

② [Vanden Berghe, W., Dijsselbloem, N., Vermeulen, L., Ndlovu, N., Boone, E., und Haegeman, G. \(2006\). Attenuation of mitogen- and stress-activated protein kinase-1-driven nuclear factor-kappaB gene expression by soy isoflavones does not require estrogenic activity. Cancer Res. 66 \(9\): 4852-4862.](#)

③ [Huang, Y., Cao, S., Nagamani, M., Anderson, K. E., Grady, J. J., und Lu, L. J. \(2005\). Decreased circulating levels of tumor necrosis factor-alpha in postmenopausal women during consumption of soy-containing isoflavones. J. Clin Endocrinol. Metab 90 \(7\): 3956-3962.](#)

④ [Vafeiadou, K., Hall, W. L., und Williams, C. M. \(2006\). Does genotype and equol-production status affect response to isoflavones? Data from a pan-European study on the effects of isoflavones on cardiovascular risk markers in post-menopausal women. Proc Nutr. Soc. 65 \(1\): 106-115.](#)