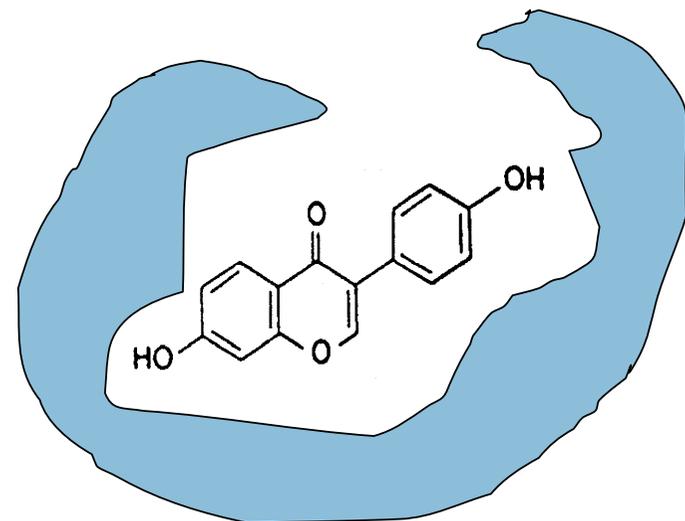


Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung

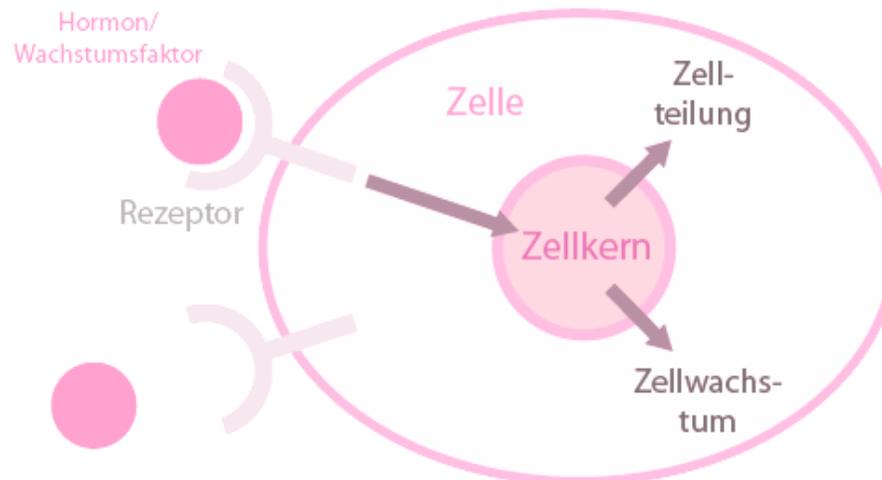
Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen
Dr. Susanne Andres



Endokrines System

- Endokrines System sehr komplex
- Vielzahl an Rezeptoren (nukleäre/membranäre)
- Vielzahl an Kofaktoren/Rezeptor-Crosstalk
- Bindungsaffinität reflektiert nicht transkriptionelle Aktivität

- Hormone besitzen eine Vielzahl von Wirkmechanismen
- in niedrigen Konzentrationen aktiv (nM-Bereich)
- mitunter biphasische Effekte möglich in Abhängigkeit von der Dosis (nM-Bereich versus μ M-Bereich)



Hormonell wirksame Substanzen

Konzentration

Potenz

Endogene Hormone:

- Thyroidhormone
- Östrogene (Estradiol)
- Androgene (Testosteron)

niedrig

hoch

Peptid-Hormone

- Insulin

niedrig

hoch

Phytoöstrogene:

- Genistein (Isoflavonen)
- Daidzein

hoch

niedrig

Xenohormone:

- Dioxine
- PCBs
- Cd

kumulieren

sehr niedrig

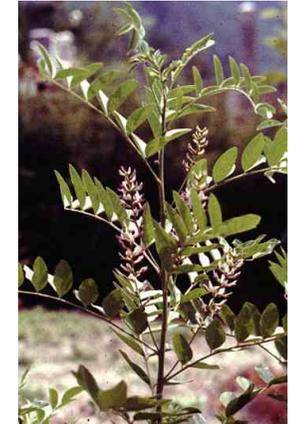
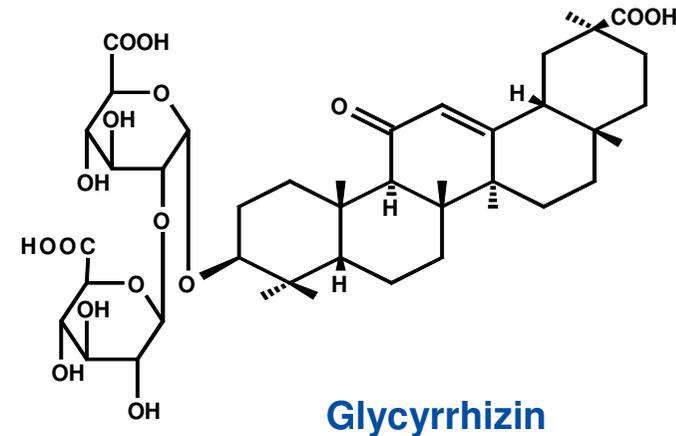
Vorkommen und Aufnahme von hormonell wirksamen Substanzen

In Lebensmitteln vorkommende Substanzen natürlicher und synthetischer Herkunft mit hormoneller Aktivität

Stoff (Metabolite)	Herkunft/Vorkommen	Aufnahme über die Nahrung	Literatur
Apigenin	Flavonoid	? mg/Tag	[47]
Bisphenol A	Kontamination	<10 µg/Tag	[32]
Cadmium	Kontamination	0,49 µg/kg KG/Tag (BRD) 12 µg/Tag (UK)	[36] [48]
Chrysen	Flavonoid	? mg/Tag	[47]
Coumestrol	Alfalfasprossen u. a. Pflanzen	? µg/Tag	[20]
DDT (o,p'-DDT/ p,p'-DDE)	POP/Kontamination	0,01 µg/Tag (westliche Industrienationen)	[2, 17]
DEHP (MEHP)	Kontamination	13,8 µg/kg KG/Tag ^a	[43]
Genistein und Daidzein	Isoflavone/Soja Säuglingsnahrung auf Sojabasis	1–100 mg/Tag (Erwachsene) 4–12 mg/kg KG/Tag (Kleinkinder)	[8, 20]
Glycyrrhetinsäure	Süßholzwurzel	100 mg/Tag (in 50 g Lakritze)	[39]
Methoxychlor (HPTE)	Kontamination	<2 µg/Tag	[49]
Nonylphenol	Kontamination	7,5 µg/Tag (Erwachsene) 0,2–1,4 µg/Tag (Kleinkinder)	[31, 50]
Östradiol/Östron	Milch, Eier, Fleisch	0,1 µg/Tag	[14, 51]
PBDEs	POP/Kontamination	0,027 µg/Tag	[52]
PCBs (Hydroxy- PCBs)	POP/Kontamination	0,002 µg/Tag	[2]
TBT (DBT, MBT)	Biozid, Kontamination	1,8–18 µg/Tag	[37]
Zearalenon (Zearalenol)	Mykotoxin/Getreide	3–20 µg/Tag	[47]

^a Die aus Analysen der Metabolite im Urin ermittelte Hintergrundbelastung der Bevölkerung umfasst vermutlich auch weitere Expositionspfade. Abkürzungen s. Übersicht 2.

Degen 2004: Gesundheitsblatt



mineralkortikoide Wirkung

Cadmium

In vitro (Brustkrebszellen)

- bindet an den ER
- Proliferation

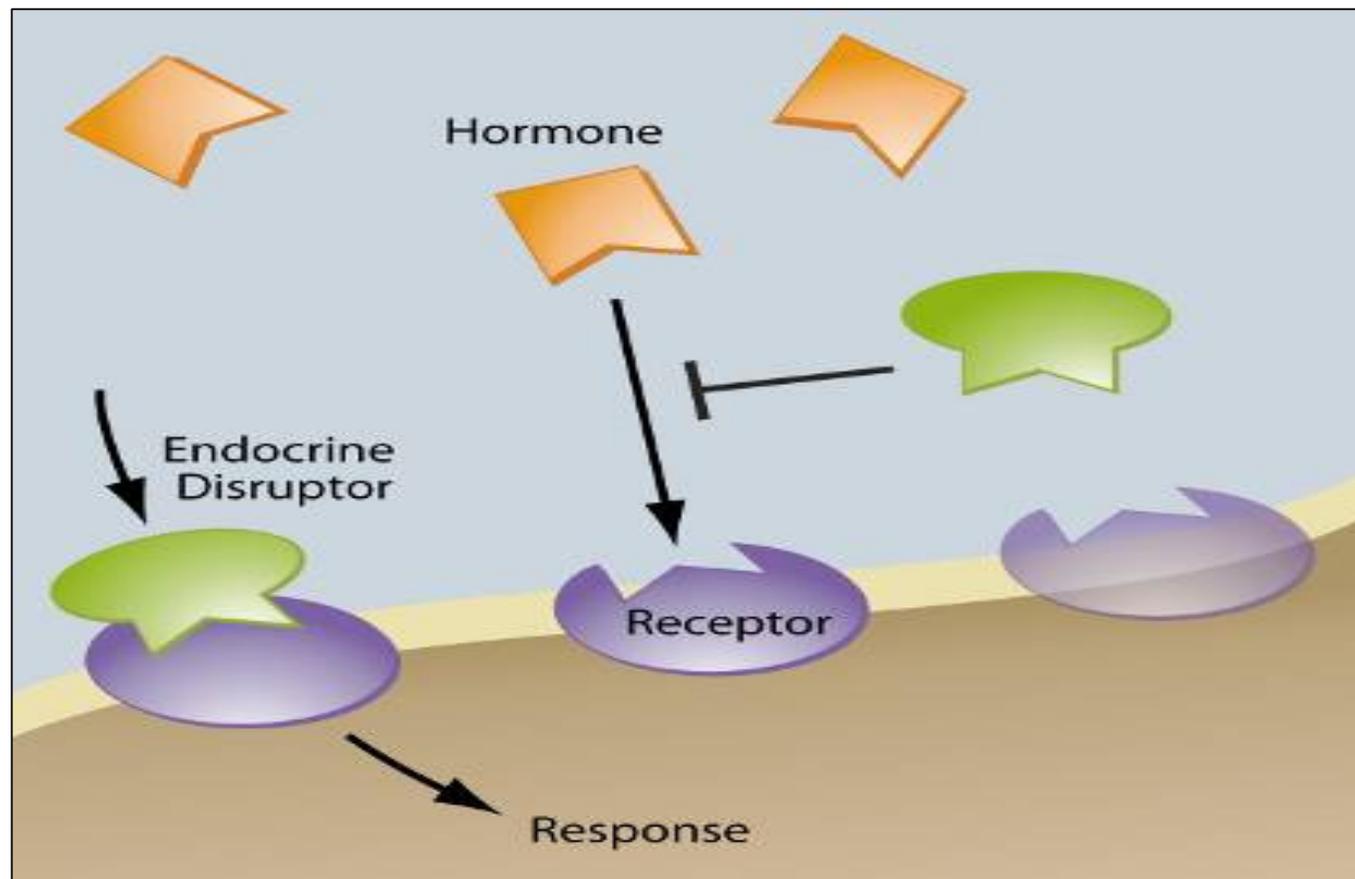
in vivo

- Uterusgewicht ↑
- Mammdrüse: ↑
- Johnson et al., *Nature Medicine*, 2003

„Endocrine Disruptors“

ahmen nach
interferieren mit dem endokrinen System

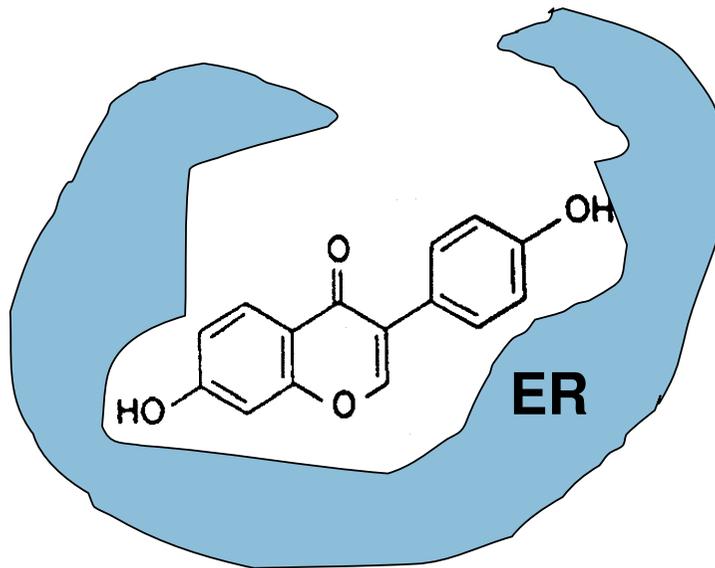
Wirkungen von Endokrinen Disruptoren
am Rezeptor



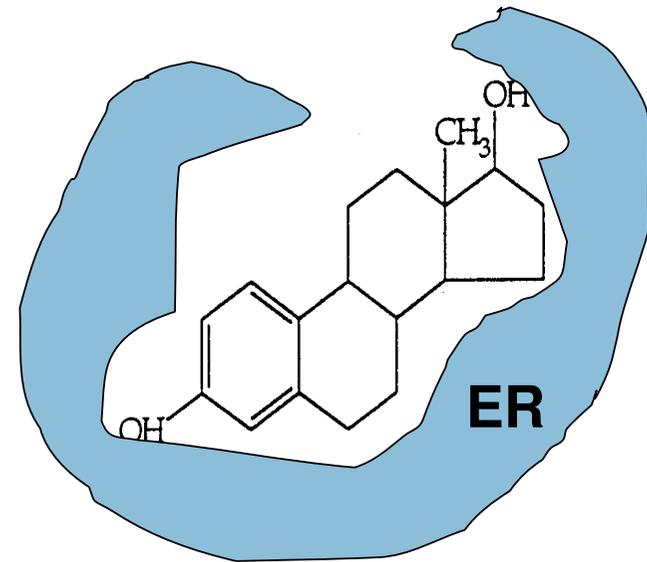
<http://www.niehs.nih.gov/news/newsletter/2009/july/images/endocrine-disruptor-graphic.jpg>

Strukturähnlichkeiten mit Estradiol

Phytoöstrogene imitieren Östrogene



Phytoöstrogen
(Isoflavon: Daidzein)



Steroidales Östrogen
17 β -Estradiol

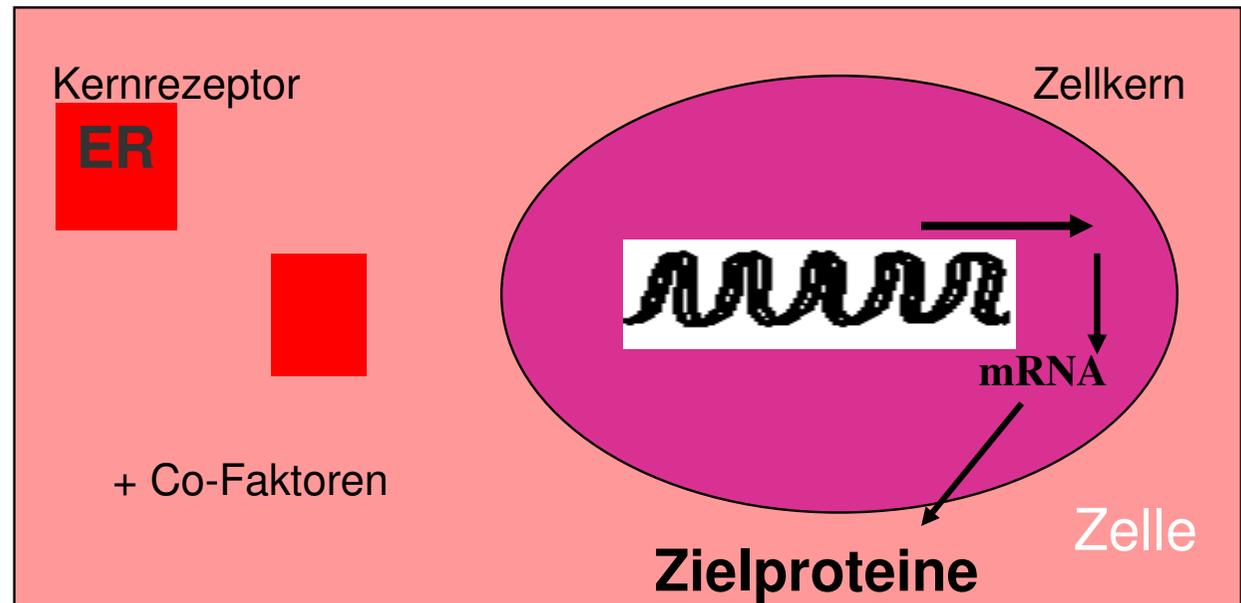
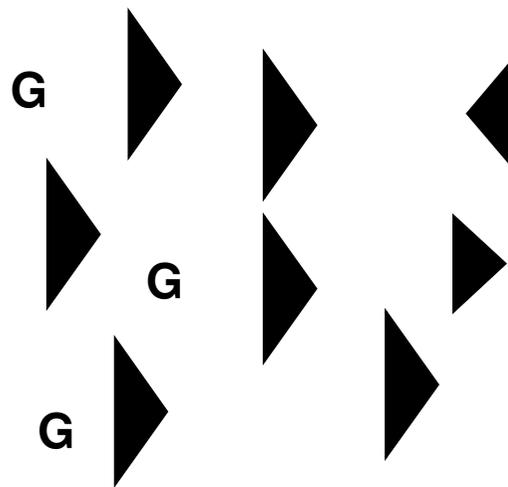
..wirken östrogenimitierend..

ER = humaner Östrogen-Rezeptor

Molekulare Wirkungen von Hormonrezeptor-Liganden

Östrogene: 17 β -Estradiol [E₂]

Der Östrogen-Rezeptor [ER]



Zelluläre Funktionen werden beeinflusst
z.B. Proliferation und Wachstum von Zellen

Agonistische Wirkung: östrogenartige Wirkung

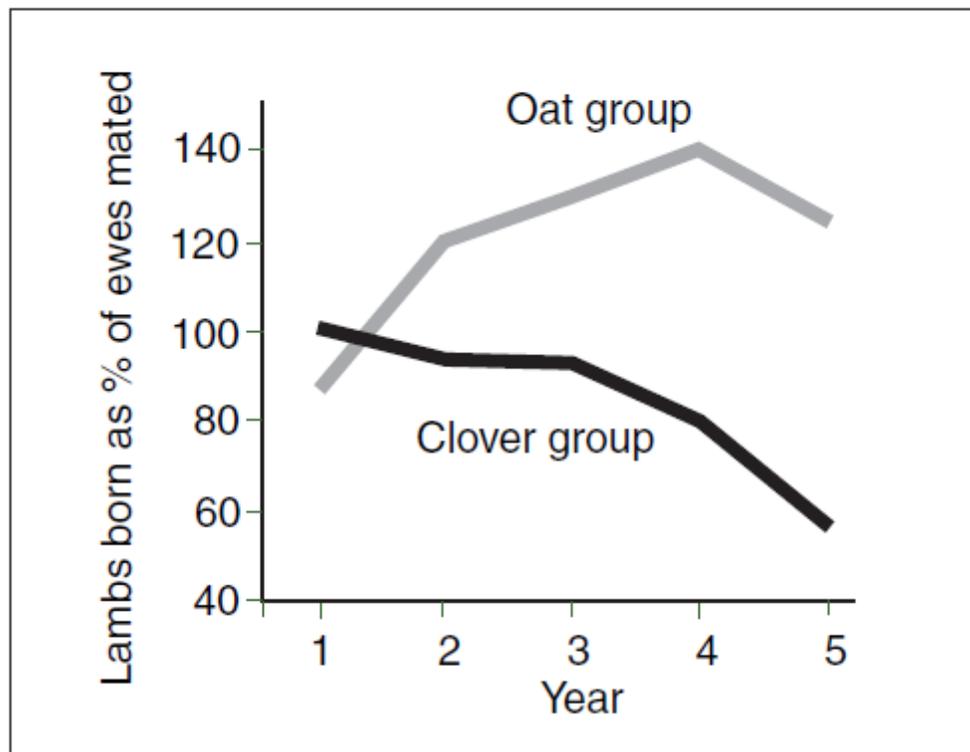
Antagonistische Wirkung: antiöstrogenartige Wirkung

Clover disease



<http://img.tfd.com/wn/82/6A935-clover.gif>

Prozentuale Lammgeburten; Mutterschafe grasten entweder auf Klee- oder Hafer-Weiden



Croker et al., Farmnote 41/2005



Rotklee „Clover Disease“

Fertilitätsstörungen

- reversibel / irreversibel
- Dosis

Frühaborte

Vergrößerung

- Euter
- Uterus

Östrogen wirksame Bestandteile von Futtermitteln haben Effekte auf landwirtschaftliche Nutztiere

Fusariumbefall von Gräsern



Mycotoxine: **Zearalenon**

Ferkel:

Ödematisierung,
Grössenzunahme und
Epithelhyperplasie im
Genitaltrakt

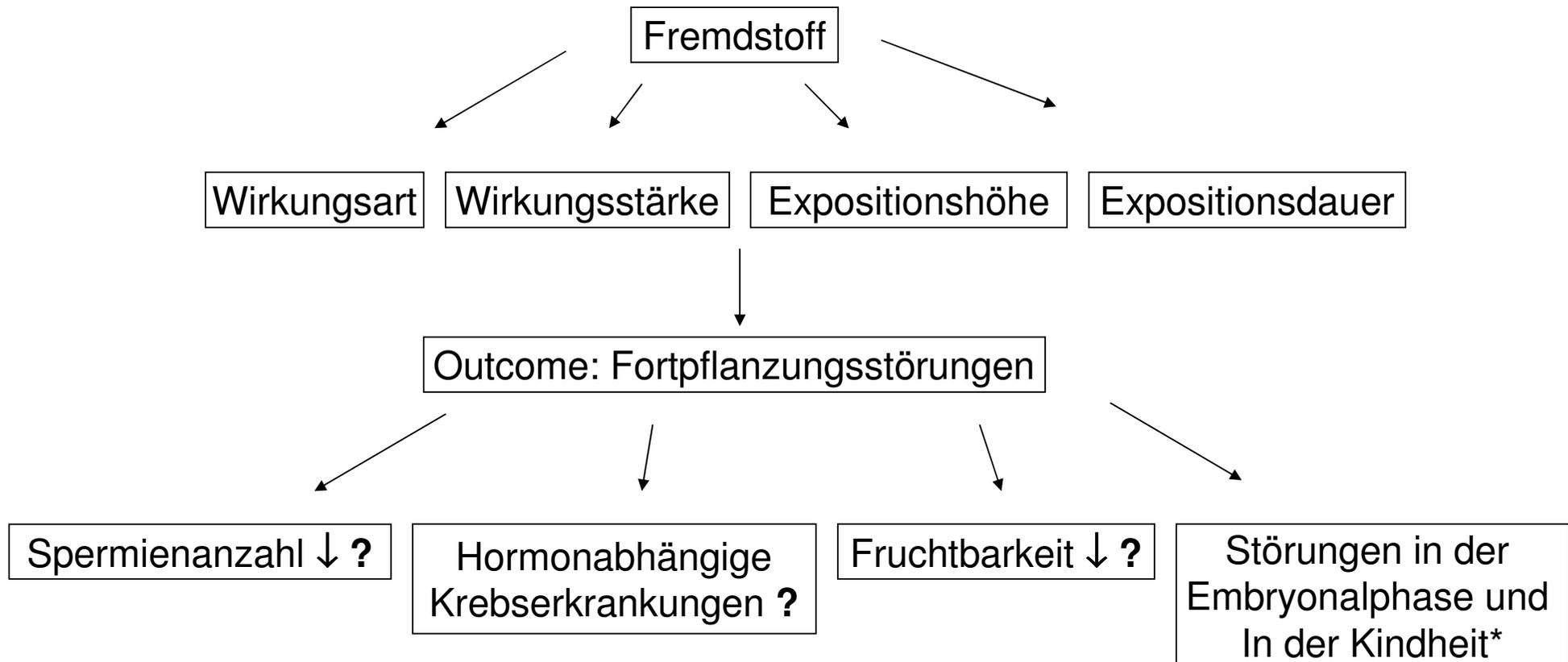
Sauen:

gelegentlich
Dauerbrunst, meist
Anaphrodisie



Klinisches Bild des Hyperöstrogenismus

Hormonell wirksame Substanzen – toxikologische Endpunkte

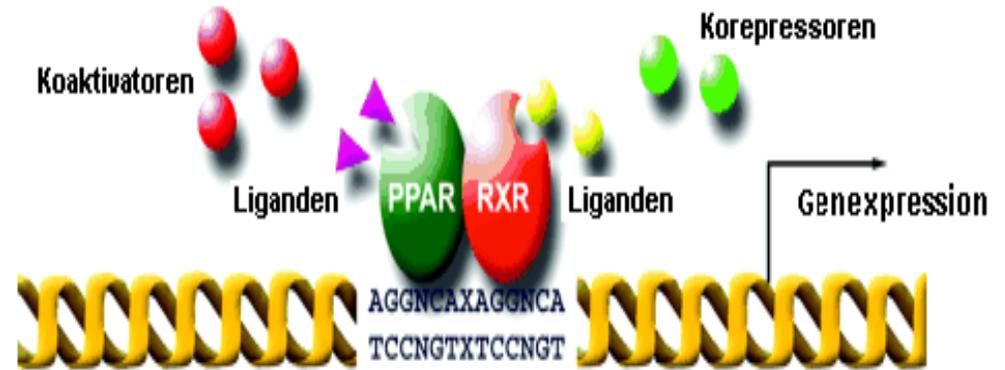
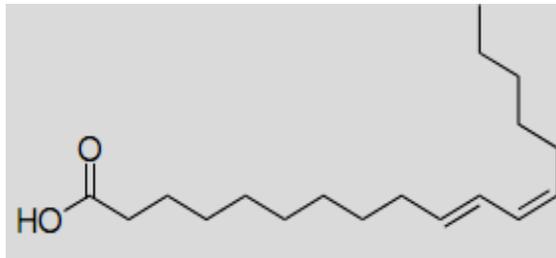


- *Beispiel: Diethylstilbestrol (DES): potentes synthetisches Östrogen zur Verhütung von Schwangerschaftskomplikation
– Während der Schwangerschaft in hohen Dosen eingesetzt, verursacht es Anomalien und Tumoren des Genitaltraktes (verminderte Fruchtbarkeit) in den Nachkommen

Nukleare Rezeptoren

Beispiel Fettsäuren

Genregulation durch Liganden-vermittelte Rezeptoraktivierung

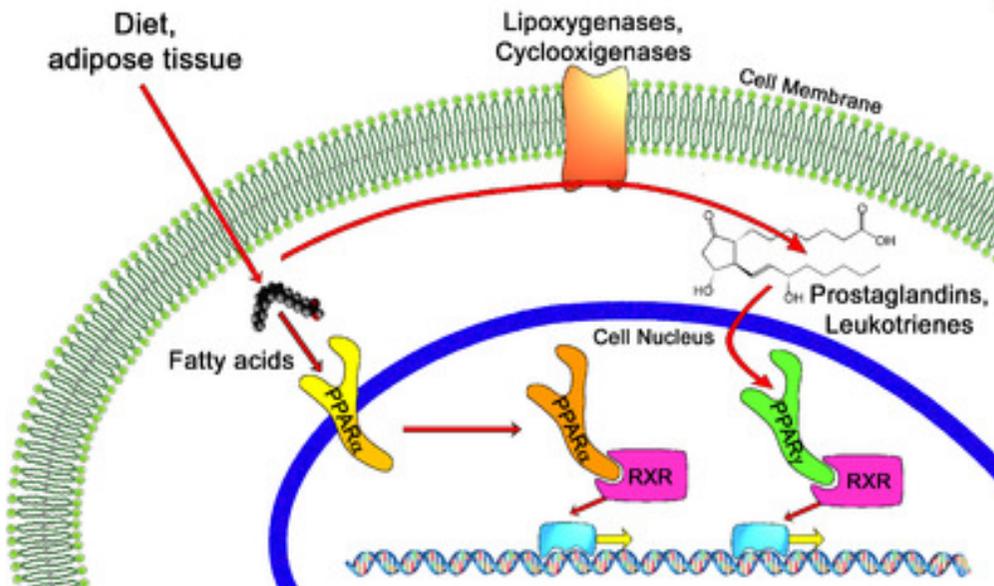


Steroidrezeptoren **RXR Heterodimere**

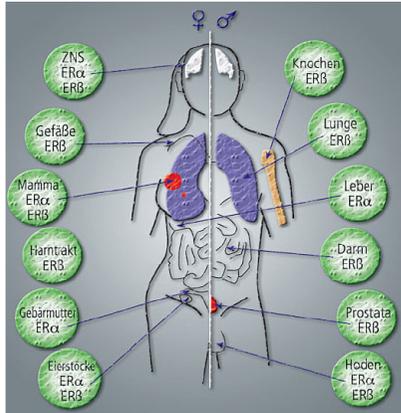
AR
GR
ER

RXR
RAR
VDR
PXR
PPAR

RXR = Masterregulator



Wirkungen von Isoflavonen bei Erwachsenen



Isoflavone

Cassidy et al.: Critical Review; Proceedings of the Nutrition Society 2006



Knochen ?

Kardiovaskuläre Effekte ?

Krebs (Brust, Kolon) ?

Menopausale Symptome ?

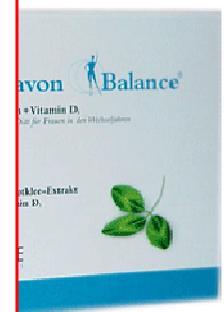
Diabetes ?

Kognitive Funktionen ?

Jacobs et al., 2009: Efficacy of isoflavones in relieving (BfR) vasomotor menopausal symptoms - systematic review.

Mol Nutr Food Res. 2009 Sep;53(9):1084-97.





Target group:
peri-/post-menopausal women
=
potential risk group !

BfR Stellungnahme: Isolierte Isoflavone sind nicht ohne Risiko (BfR Nr. 039/2007)
EFSA Stellungnahme in 2010 angekündigt



DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen

Dr. Susanne Andres

Bundesinstitut für Risikobewertung

Abteilung Lebensmittelsicherheit

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

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

Alfonso.Lampen@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de