

Genisteine : een monografie

Inleiding

In mijn boek 'Voedingsinterventie bij kanker' (1) ben ik zeer uitgebreid op genisteine en kanker ingegaan. Genisteine en andere isoflavonen zijn echter bij meer aandoeningen van belang, onder andere bij osteoporose (zie lijst van gerandomiseerde therapeutische studies bij kanker op www.ngoo.nl), maar blijkens epidemiologisch onderzoek ook bij onder andere hart- en vaatziekten (2). In deze monografie zal ik de nadruk leggen op gerandomiseerd onderzoek, voor zover het over klinische effecten gaat ; waar het echter over interacties gaat en/of mechanismen zal ook niet vergelijkend (dierexperimenteel) onderzoek om de hoek komen kijken.

Genisteine en osteoporose

De combinatie van dagelijks 30 mg genisteine, 800 IU vitamine D3, 1 gram onverzadigde vetzuren (rijk aan omega-3) en 150 mcg vitamine K1 gaat in vergelijking met extra calcium alleen osteoporose bij oudere vrouwen tegen (6). Tai et al (16) lieten postmenopauzale vrouwen dagelijks naast 600 mg calcium en 125 IU vitamine D3 of 300 mg isoflavonen (172,5 mg genisteine plus 127,5 mg daidzeine) of een placebo slikken. Na 2 jaar bleek er tussen de 2 groepen geen verschil in vermindering van de lumbale botdichtheid. Levis et al (17) vonden met dagelijks 200 mg soja-isoflavonen in vergelijking met placebo bij postmenopauzale vrouwen geen effect op de botontkalking.

Een meta-analyse, die genisteine buitensloot kon met phytoestrogenen in meerdere RCT's geen vermindering van de osteoporose bij oudere vrouwen vinden (36).

Bij ratten blijkt genisteine wel osteoporose door glucocorticoiden tegen te kunnen gaan (57).

Onderzoek bij de mens laat met genisteine gunstige effecten zien : Cotter en Cashman vonden in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met betrekking tot osteoporosepreventie een even grote efficiëntie van genisteine als van oestrogeen (134). Ook Morabito et al vonden een gunstig effect van genisteine ten aanzien van osteoporose (142) : 54 mg per dag was significant beter dan placebo en op z'n minst ook niet-significant beter dan oestrogeen.

Genisteine en de huid

Genisteine in liposomen blijkt bij de mens de huid beter tegen oxidatieve processen te beschermen dan genisteine in een gel ; de eerste bereidingsvorm dringt namelijk dieper in de huid door (8). Hiermee is zeker niet in tegenspraak, dat genisteine in vitro veroudering van huidfibroblasten door UVB tegengaat (40). Ook in vivo remt genisteine veroudering van de huid door UV (100).

Genisteine blijkt bij proefdieren in een dagdosering van 1 mg per kg lichaamsgewicht al wondgenezing (van een kunstmatige snee) te bevorderen (31).

Genisteine gaat in een modelsysteem de vorming van littekenweefsel tegen door remming van het tyrosinekinase (97).

Genisteine en de overgang

Hoewel eerdere RCT's vaker niet dan wel een vermindering van overgangsklachten lieten zien, laat een meta-analyse op basis van 19 RCT's toch een vermindering van overgangsklachten door genisteine zien (5). Bolanos et al (51) vonden in een vergelijkbare meta-analyse een significante trend eveneens in het voordeel van genisteine (51). Jacobs et al (55) vonden niet meer dan aanwijzingen dat genisteine iets tegen overgangsklachten doet (hun conclusie is dus negatief) ; merkwaardig is dat ze toch tot een negatieve conclusie durven te komen , ondanks dat ze zelf aangeven dat hun analyse een te grote heterogeniteit heeft (trek dan geen conclusies).

Genisteine heeft dus ter behandeling van overgangsklachten het voordeel van de twijfel : er moet dan oraal iets van 60 mg genisteine per dag gegeven worden (56). Relevanter is mogelijk lokale applicatie van genisteine in de vagina om atrofie van het slijmvlies aldaar tegen te gaan : In een RCT bleken zowel hyaluronzuur (5 mg per dag) als 97 mcg genisteine per dag atrofie tegen te gaan ; het resultaat van genisteine was evenwel aantoonbaar beter (103). Een dieet met soja en daarin 50 mg isoflavonen werkte in een RCT met cross-over design echter niet i.t.t. voornoemde lokale therapie (109).

In de overgang kan een vrouw een verlengde menstruatie hebben door een hormonale onbalans ; het reguliere middel is dan een hoge dosis progesterageen, waardoor het systeem gereset wordt. Genisteine blijkt nu de hier aan ten grondslag liggende endometriale hyperplasie in een dosis van 54 mg per dag, in vergelijking met een placebo te kunnen reduceren (143).

Genisteine en kanker

Khan et al (11) zagen in een overall analyse bij de mens (vrouw) met een soja-extract (PTIG-2535) geen effect op allerlei aspecten van de proliferatie van gezond borstweefsel. Dit onderzoek zegt met name vanwege de korte follow-up eigenlijk niks.

Een hogere inname van isoflavonen over langere tijd gaat wel degelijk samen met minder kans op borstkanker (98). Dierexperimenten laten zien dat genisteine vanaf de geboorte gegeven in doseringen van 500 mg per kg voer per dag voor vrouwtjesratten carcinogeen is, maar 100 mg niet (105); bij mijn weten krijgt geen vrouw/niemand dergelijke doses ter preventie en al helemaal niet vanaf de geboorte!

Bij geovarietomeerde ratten met door DMBA geïnduceerde borstkanker bleek genisteine in een dosering van 250 mg per kg voer geen effect op de groei van de borstkanker te hebben (136).

In vitro remmen diverse isoflavonen waaronder genisteine de groei van (MCF-7)-borstkankercellen; oestrogeen ging dit alleen in geval van genisteine tegen, wat des te meer aantoont, dat de oestrogeenreceptor voor genisteine een belangrijk aangrijpingspunt is (62); zie ook (63, 111 en 64: ook receptor negatieve borstkankers worden in vitro in de groei geremd). Gefermenteerde sojamelk blijkt in vitro ook de groei van MCF-7 cellen te remmen, maar hier valt niets over de genisteine te zeggen omdat deze melk een 'mengproduct' is. Lignanen en genisteine blijken beide het aromatase in MCF-7-borstkankercellen te kunnen remmen, wat bij een kanker remmend effect van deze stoffen past (129). Voorts wordt bij de rat borstkanker ook na ovariectomie door genisteine in de groei geremd; hierbij bleek angiogeneseremming heel belangrijk (81). In geval van hormoongevoelige borstkankers lijkt remming van de omzetting van oestron naar oestradiol ook belangrijk als antikankermechanisme (129). In torenhoge concentraties (bijvoorbeeld 250 ppm = 250 mg per liter!!) werkt genisteine in vitro evenwel de aromataseremmer Femara tegen (74); de vraag is wat zeer veel lagere, maar nog steeds hoge doses in vivo doen in combinatie met letrozole!

Hoe zit het nu de wisselwerking tussen tamoxifen en genisteine? Liu et al (145) vonden dat tamoxifen en genisteine plus daidzeine in wisselende doseringen bij muizen het ontstaan van kanker remmen. Tamoxifen werkte het beste. Echter een lagere doses isoflavonen (137 mcg genisteine plus 74 mcg daidzeine per gram voer) remde dit effect van Tamoxifen wanneer toegevoegd en hogere doses (214 mcg genisteine plus 277 mcg daidzeine per gram voer) verbeterden noch remde dit gunstige effect van tamoxifen. Kijken we naar de in vivo studies bij proefdieren waarin genisteine naast tamoxifen is gegeven dan zien we in minimaal 2 studies gunstige interacties tussen tamoxifen en genisteine (146,147). Mai et al vonden ook in celkweek een gunstige interactie (148). Hoge doses genisteine naast tamoxifen lijkt dus een optie: systematisch onderzoek bij de mens is nodig. Het beeld wordt echter nog ingewikkelder wanneer we naar het aromatase kijken: in vitro kan genisteine in gezonde cellen de aromatase-activiteit stimuleren (149,152,153); dit zegt nog niks want genisteine doet veel meer (1,150,151) en is er in andere weefsels (1,149) juist een remmend effect van genisteine op dit enzym gevonden. Toch geeft dit te denken, zeker ook omdat als hiervoor vermeld ultrahoge doses de aromataseremmer femara remmen (74), maar ook lagere doses genisteine zouden aromataseremmers al hinderen (153). Kortom genistesuppletie naast een aromataseremmer is gecontra-indiceerd. Daarbij komt dat genisteine in afwezigheid van oestrogeen (dus geen competitieve remming van oestrogeen mogelijk waardoor de groei geremd wordt) de groei te kunnen stimuleren (154). Ook al weten we dat ook tamoxifen na langere tijd in celkweek de groei van borstkanker soms kan stimuleren, hoe een goed middel het tegen borstkanker ook is (1), een feit is derhalve wel dat

Tamoxifen om die reden als adjuvant niet langer dan 5 jaar gegeven wordt. Nu maakt een postmenopauzale vrouw nog een duidelijke zij het veel lagere hoeveelheid oestrogeen, maar de extra lage productie door een aromataseremmer plus een stimulatie van de aromataseactiviteit door genisteine onder die conditie, maakt extra genisteine naast een aromataseremmer absoluut gecontra-indiceerd. In conclusies en discussie kom ik aan het einde van dit artikel op een en ander terug.

Gu et al vonden bij proefdieren met een getransplanteerd hepatocarcinoom een remming van de metastasering door het toedienen van genisteine (41). Voor genisteine geldt dus dat het ervan afhangt hoeveel geef je, wanneer en in combinatie met wat.

Een meta-analyse van epidemiologisch onderzoek laat een lager risico op prostaatkanker zien bij hogere inname van genisteine en daidzeine (83).

DeVere White et al (33) vonden in een gerandomiseerd onderzoek met dagelijks 450 mg genisteine plus 300 mg daidzeine en nog andere isoflavonen verlaagde na 3 en na 6 maanden in vergelijking met placebo de PSA bij mannen met een kleine lokale prostaatkanker niet.

Lazarevic et al (4) vonden preoperatief bij patiënten met lokale prostaatkanker in vergelijking met placebo binnen 3-6 weken een vermindering van aan kanker gerelateerd m-RNA, wat duidelijk pleit voor een gunstig effect van genisteine bij prostaatkanker.

Xu et al vonden dat genisteine in vitro de invasiviteit van prostaatkanker vermindert (81). Bij muizen werd gevonden dat soja de groei van een transplanteerbare prostaatkanker kan remmen, wat weer voor genisteine bij prostaatkanker pleit ; angiogeneseremming was in dit model belangrijk (91). Vantayam et al (114) vonden in vivo bij muizen met genisteine in de zeer hoge dosering van 750 mg per kg voer, een uitzaaiing remmend effect.

Niet alle onderzoek met betrekking tot genisteine en prostaatkanker is gunstig voor genisteine : zo vonden Nakamura et al (34) dat genisteine bij een bepaalde muizenstam de groei van prostaatkanker door stimulatie van het tyrosinekinase kon bevorderen. Genisteine dat normaliter juist een tyrosinekinaseremmer is (35) kan kennelijk bepaalde typen van dit enzym juist stimuleren. Singh-Gupta et al (39) vonden dat bij muizen genisteine metastasering van prostaatkanker naar de lymfeklieren kon bevorderen ; gemengd met daidzeine was dat niet zo ; voorts bleek vooral daidzeine behalve deze metastasering te remmen, overigens net als genisteine de radiotherapie te kunnen potentieren. Wat laten verdere (gerandomiseerde) studies met genisteine nu zien bij mannen met prostaatkanker? Pendleton et al (76) vonden met sojamelk (drie keer daags 47 mg isoflavonen (genisteine daidzeine en equol) een tragere stijging binnen de groep ; het was echter geen RCT. Ahmad et al (82) vonden met dagelijks 200 mg soja-isoflavonen minder bijwerkingen van bestraling voor prostaatkanker ; ook de erectabiliteit was dan beter na de bestraling (77 versus 57%). Rao et al (65) vonden met genisteine bij ratten meer goedaardige, maar niet meer kwaadaardige darmtumoren. Bobe et al (75) vonden bij de mens in een RCT nu juist met genisteine extra (via gezondere voeding) minder adenoma van de darm (75), al konden Adams et al bij de mens in een RCT geen effect van genisteine (83 mg isoflavonen versus 3 mg isoflavonen per dag) op de delingssnelheid van het darmslijmvlies vinden (135).

Een dierexperimenteel onderzoek wijst erop dat dagelijks 250 mg het ontstaan van longkanker bevordert (139), maar alle andere studies, die ik gevonden heb tonen veel duidelijker het tegenovergestelde (o.a. 140,141).

Zie ook onder : Genisteine : (overige) interacties!

Genisteine in relatie tot geheugen en tot Alzheimer in het bijzonder

Henderson et al (3) vonden met dagelijks 52 mg genisteine, 36 mg daidzeine en 3 mg glyciteine bij postmenopauzale vrouwen van 45 tot 92 jaar in vergelijking met placebo na 2,5 jaar geen effect op het gewone geheugen. Wat wel verbeterde was het visuele geheugen. Kreijkamp et al vonden evenwel in een in hoge mate vergelijkbaar onderzoek geen effect op het geheugen (137). Bij 70-plussers zijn in een RCT met 100 mg isoflavonen per dag versus placebo zeer gunstige effecten op het brein aangetoond : ruimtelijk zien, ruimtelijk inzicht, fluiditeit van de taal en spreeknelheid verbeterden (67) ; zie ook (71). Van de 4 RCT's zijn er dus zeker 3 met betrekking tot isoflavonen en geheugen positief.

Interessant is verder dat genisteine in vitro oxydatieve beschadiging van mitochondrien door beta-amyloid tegen gaat (20). Genisteine remt in vitro ook apoptosis van neuronnen door beta-amyloid 31-35 (53) ; zie ook (93). In vivo zien we verder dat genisteine bij proefdieren leer- en geheugenproblemen door amyloid-beta (1-40) tegengaat (21). Kortom genisteine en ook soja zijn interessant ter preventie/remming van morbus Alzheimer. In lijn hiermee is mogelijk de in vitro bevinding, dat apoptosisinductie door glutamaat bij zenuwcellen door genisteine tegengegaan wordt (125).

Kortom extra isoflavonen en in het bijzonder extra genisteine genieten met betrekking tot het geheugen voor ouderen meer dan het voordeel van de twijfel.

Genisteine en diabetes

Hoge doses genisteine (let wel : dagelijks 30 mg per kg rat!) blijken bij ratten, waarbij met alloxan de eilandjes van Langerhans beschadigd zijn hyperglycemie tegen te gaan ; in (ieder geval deels) door genoemde beschadiging te beperken (27). Het tussen haakjes staande (ieder geval deels) lijkt terecht, daar genisteine bij diabetische muizen de glucoseopname bevordert en dus de bloedspiegels verlaagt (29). Ter aanvulling nog interessant in vitro onderzoek : soja, maar vooral gefermenteerde soja en ook genisteine hebben een insulintroop effect, maar verhogen ook de insulinegevoelheid (38). Interessant is verder ook nog dat genisteine bij muizen de door hyperglycemie geïnduceerde adhesie van monocytten aan het endotheel tegengaat en zo vaatwandontsteking met dito nare gevolgen (30). Bij proefdieren beschermt genisteine ook tegen de ongunstige effect van veel fructose op de glucosetolerantie/nierfunctie (78). Een meta-analyse van gerandomiseerde studies bij de mens (54) laat eveneens een gunstig effect van genisteine op glucosespiegels zien ; zij het dat het onderzoek zich beperkte tot niet Aziatische vrouwen, die geen suikerziekte hadden. Bij gezonde Italiaanse vrouwen blijkt genisteine (54 mg per dag) de glucosetolerantie overigens ook te verbeteren (128).

Genisteine bij hart- en vaatziekten

Genisteine (200 mcg per gram eten ; voor de mens dus ongeveer 100 mg per dag) verbetert bij ratten het lipidenprofiel, d.w.z. : het totale cholesterol werd met 17% verlaagd (50). Hoe zit het nu bij de mens? Hall et al (77) vonden met dagelijks 80 mg isoflavonen extra bij postmenopauzale vrouwen een efficiëntere vasodilatatie o.i.v. stikstofoxide ; dit pleit voor een gunstige rol van isoflavonen bij hart- en vaatziekten ; zie ook Kissin et al (133). Zo ook het onderzoek van Urban et al (88) : drankjes met soja-eiwit (42 mg genisteine en 27 mg daidzeine per dag) blijken het cholesterol in een RCT te verlagen ; Hodgson et al vonden met 55 mg isoflavonen (voornamelijk genisteine) echter geen effect op het lipidenprofiel (89). Dezelfde auteur vond met zijn groep in een ander onderzoek met dagelijks 30 mg genisteine plus 16 mg biochanine A (een precursor van genisteine) geen effect op de bloeddruk bij personen waar deze hoog normaal was (90 ; zie ook 104). Liang et al (106) vonden weer bij gezonde mannen met een normale bloeddruk en vergelijkbare postmenopauzale vrouwen een lagere bloeddruk door genisteine, maar bovenal een beter lipidenprofiel (106); met betrekking tot de bloeddruk, zie ook : (138). Overall zijn er vind ik toch duidelijke aanwijzingen voor een gunstig effect van genisteine bij hart- en vaatziekten, met name voor wat het lipidenprofiel van het bloed betreft.

Genisteine bij andere ziekten

McFayden et al (132) vonden dat soja-drink bij patiënten met cyclische borstpijn deze klacht significanter vaak deed afnemen dan in de controlegroep het geval was.

Khani et al (12) gaven dagelijks 2 keer 18 mg genisteine dan wel een placebo aan vrouwen met een polycysteus-ovarieel-syndroom. Na 3 maanden waren het LH, de triglyceriden, het LDL en het DHEAS in de genisteine-groep gedaald. Deze dalingen wettigen de verwachting dat bij dergelijke patiënten hierdoor minder cardiovasculaire en metabole complicaties optreden en alsmede de vruchtbaarheid verbetert. Een hoge genisteineconsumptie vanuit de voeding is gecorreleerd met minder astma (119) ; verder onderzoek achten de onderzoekers gewenst.

Bij de ziekte van San Filippo wordt heparinesulfaat gestapeld ; dagelijks 10 mg genisteine per kg lichaamsgewicht vermindert in vergelijking met placebo binnen 12 maanden wel wat labvariabelen, maar klinisch is er geen aantoonbaar effect (18).

Genisteine blijkt in een rattemodel door zijn antiangiogenese remmende werking op het synovium ook van belang tegen reumatoïde artritis (24). Hiermee in concordantie is de remming in vitro Majid S et al (43) door genisteine van door Tumor Necrose Factor-geïnduceerde proliferatie van gladde spiercellen.

Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat ingeval van astma relevante ontstekingsvariabelen verbeteren (94) ; of dit tot klinische verbetering kan leiden is echter nog niet duidelijk.

Genisteine : (overige) mechanismen

Adams et al vonden in celkweek dat apoptosis van neuronen onder invloed van het HIV-virus door zowel daidzeine als door genisteine wordt tegengegaan ; dit effect komt in ieder geval deels door een interactie met de oestrogenreceptor tot stand (13). Zie ook (70).

Genisteine heeft als zeer zwak competitief oestrogeen, bij premenopauzale vrouwen door competitie met hoge spiegels oestrogeen een antioestrogeen effect (59). Het gunstige effect van genisteine bij endometriose past hierbij (60).

Genisteine remt in vitro proliferatie van ALL-, lymphoma- en multiple myeloma cellen ; deels door apoptosisinductie (22). Ook bij borstkanker kan genisteine in vitro apoptosis bevorderen (120). Andere mechanismen om de groei van kanker te remmen zijn bij genisteine voorts o.a. tyrosinekinaseremming en manipulatie van de N-myc-expressie (69), maar ook remming van de arachidonzuurcascade (84) en blokkade van de receptor voor insulin-like growth factor-1(102).

Isoflavonen met relatief veel genisteine (totaal 150 mg per dag) verbeterden in een RCT de homocysteïne-status en deden het serumglutathion stijgen, maar verlaagden de malondialdehyde-spiegel (een maat voor oxydatieve stress) bij forse inspanning niet (113).

Genisteine : (overige) interacties

Genisteine blijkt bij muizen, zoals te verwachten was de activiteit van superoxide dismutase, catalase en glutathionperoxidase te stimuleren (66) ; het totaalresultaat is duidelijke antioxydatie. Genisteine blijkt ook schade door hypoxie/reoxygenatie tegen te gaan (85) ; dit is interessant voor de behandeling van bijvoorbeeld het hartinfarct.

Lactobacilli blijken de opname van genisteine bij de mens te bevorderen (9), al lijkt de genisteïnespiegel op langere termijn niet hoger hierdoor (126). Los daarvan blijkt de combinatie van soja met pre- en/of probiotica het lipidenprofiel gunstig te kunnen beïnvloeden (95).

Genisteine verhoogt bij osteoblasten de overlevingskans na hypoxie o.a. door verlaging van het gehalte aan reactieve zuurstofradicalen en remming van het apoptose-inducerende enzym caspase (14). Deze 2 mechanismen blijken ook belangrijk bij de bescherming in vivo van muizen tegen cerebrale hypoxie : er treedt minder schade in de hersenen op (15).

Genisteine blijkt covalent te kunnen binden aan een haemgroep van het runder- lactoperoxidase ; dit leidt tot enzymeinactivatie (23). Het enzyme beta-glucosidase dat onder andere het disaccharide cellobiose afbreekt, wordt door genisteine in zijn werking geremd (28). In vitro blijken koper en zink dit in concentraties van 10^{-6} tot 10^{-5} molair te versterken (117) ; dit zijn koper- en zinkwaarden in de fysiologische range, wat maakt dat deze interactie ook in vivo aannemelijk is.

Genisteine, maar ook daidzeine en equol blijken met vitamine C synergetisch oxydatie van het LDL tegen te kunnen gaan (79); het is onduidelijk echter wat hiervan de consequentie is.

Genisteine blijkt in een RCT bij gezonden de afbraak van midazolam en talinol door een grotere activiteit van cytochroom P450 te versterken en bij deze gezonde mensen de glycoproteïne-P activiteit te versterken (45). Het eerste lijkt voor wat cytostatica betreft niet van belang, omdat interacties van genisteine met cytostatica voor zover bekend additief dan wel synergetisch zijn ; maar mogelijk speelt de sterkere expressie van glycoproteïne-P hierbij een rol, daar dit eiwit door remming van de uitsluiting van cytostatica door kankercellen, de werking van deze cytostatica tegen kanker versterkt.

Langs geheel andere weg versterkt genisteine de werking van docetaxel in vitro en in vivo (96) ; hierbij dient wel verdisconteert te worden, dat genisteine de bioavailability van taxanen verhoogt waardoor de werking (en de bijwerkingen in principe) versterkt worden.

Singh et al (46) vonden bij ratten, die 10 mg tamoxifen per kg rat kregen (een hoge dosis) met biochanine A (100 mg per kg rat) een verminderde bioavailability van tamoxifen (46) ; beide doseringen zijn vergeleken wat bij de mens gegeven wordt absurd hoog ; bij de mens wordt continu iets van 0,3 mg per kg (mens) per dag gegeven en de Nederlandse basisvoeding bevat iets van 0,00002 mg biochanine A per kg mens per dag (46). De dosering aan biochanine A via suppletie varieert van 0,03 tot 0,1 en in extremum tot 0,5 mg per kg mens, per dag. Kortom het is zeer de vraag of biochanine A bij de mens een aantoonbaar effect op de tamoxifenstofwisseling zal hebben.

Er zijn steeds meer bewijzen dat polyfenolen waaronder genisteine ook door epigenetische effecten helpen om kanker te voorkomen (10). Evenzo blijkt genisteine in celkweek middels een epigenetisch effect methylering te kunnen beïnvloeden en zo kankergroei te remmen (43). Een antikankermechanisme van genisteine is een ieder geval ook proteasoomremming (86).

In vitro blijkt de combinatie topotecan en genisteine beter tegen prostaatkanker werkzaam dan elk afzonderlijk (19) ; er zijn zelfs aanwijzingen voor synergisme.

Genisteine potentieert in vitro de antitumoractiviteit van arsenicumtrioxide tegen het hepatocellulair carcinoom (32).

Celkweekonderzoek met betrekking tot een osteosarcoom liet een sterkere werking van gemzar door genisteine zien (37). Bij proefdieren met alvleesklierkanker bleek genisteine eveneens de anti-tumorwerking van gemzar te versterken (110).

Kankercellen rijk aan koper en slecht werkende antioxydantsystemen blijken voor genisteine erg gevoelig : met koper als katalysator blijkt genisteine althans in vitro het DNA van dergelijke cellen te kunnen afbreken (25). In gekweekte borstkankercellen blijkt genisteine koper vrij te kunnen maken en zo celdood te bevorderen (44)!

Genisteine kan bij muizen zonder thymus in doseringen van 250 en 500 ppm (= respectievelijk 250 en 500 mg per kg voer) de werking van tamoxifen tegen borstkanker tegengaan, maar weer niet bij een dosering van 1000 ppm ; klaarblijkelijk compenseren dan de anti kankereffecten van genisteine (26). Met genisteine moet in relatie tot tamoxifen precies om worden gegaan.

Genisteine blijkt de bioavailability van taxol bij ratten te vergroten, maar zo ook de bijwerkingen in principe (58). Burich et al (72) bevestigen dit feitelijk : zij vinden in vitro een sterkere werking van taxotere tegen prostaatkanker wanneer genisteine toegevoegd wordt ; in dit modelsysteem blijkt ook de werking van Casodex tegen prostaatkanker versterkt te worden, terwijl een hormonaal systeem ontbreekt!

Lycopen en genisteine werken elkaars resorptie tegen : dus deze 2 stoffen als supplement niet tegelijkertijd nemen (61).

Genisteine blijkt in vitro de telomerase-activiteit in borstkankercellen te kunnen verminderen, deels door effecten op het genoom direct, deels door epigenetische effecten (52). Genisteine blijkt in Hela-cellen ook de expressie van het topoisomerase II-alpha te remmen (107).. Genisteine heeft meer dan 10 antikankermechanismen, maar ze wijzen niet allemaal altijd de goede kant op. Zo is er een onderzoek van Chau et al (112), dat laat zien dat genisteine bij een prostaatkankercellijn juist het telomerase stimuleert. Jagadees et al (123) vinden met prostaatkanker in celkweek echter juist weer remming van het telomerase

(123). Ander, in vivo onderzoek bij muizen met prostaatkanker laat juist door telomeraseremming in vivo ook een prostaatkanker remmend effect zien (115). Het meeste onderzoek aangaande genisteine en prostaatkanker is gunstig ; expliciet bij de mens ; zie ook onder genisteine en kanker!

Genisteine blijkt bij cellen van het klein cellig longcarcinoom in vitro de ATP-niveaus te verlagen en zo actief transport van dit cytostaticum de cel uit tegen te gaan, met dito een grotere toxiciteit van daunorubicine voor deze kankercellen (73).

Genisteine blijkt bij proefdieren met een lymfoom, de gevoeligheid voor de chemotherapiecombinatie cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine plus prednison, te vergroten (108)

Genisteine en daidzeine blijken bij muizen fase-2-enzymen te stimuleren (48).

Genisteine in de aglycon-vorm (dus zonder binding van een suiker) blijkt in een RCT in een dosering van 54 mg per dag geen effect op de schildklierfunctie te hebben (49). Mijn commentaar hierbij is, dat het wel om een erg lage dosis gaat.

Genisteine blijkt in hoge doseringen in vitro het TPO (thyroid peroxydase) te kunnen remmen (68). Voorts blijkt in vitro celarrest van borstkankercellen door genisteine, door coffeïne weer in meer/mindere mate ongedaan gemaakt te worden (101).

Genisteine blijkt in vitro en in vivo (bij proefdieren) de effectiviteit van cisplatin tegen deze kanker te versterken (121). Voorts blijkt genisteine bij muizen de werking van ARA-C tegen leukemie te versterken (122).

Genisteine blijkt effectiviteit bestraling in vitro te kunnen vergroten door activatie van NF-kappaB door bestraling te remmen (87). Effectiviteit van de bestraling wordt door genisteine onder een aantal condities ook vergroot doordat genisteine de HIF-1alpha cell survival pathway blijkt te remmen (92). Zie ook (99).

Genisteine blijkt in vitro apoptosis van darmkankercellen synergetisch met 5-FU te bevorderen (116). Voorts blijkt genisteine met beta-lapachone in vitro apoptosis van prostaatkanker synergetisch te bevorderen (118).

Voorts blijkt genisteine in vitro de werking van SB715992 tegen prostaatkanker te versterken (124) ; SB715992 staat voor : ispinesib, een stof die de ontwikkeling van de mitotische spoel belemmert en zo de groei van kanker in principe kan remmen.

Genisteine blijkt bij proefdieren de regressie kans door 5-FU, cisplatin plus bestraling te vergroten (131). Dit verbaast gezien het hiervoor geschetste geenszins.

Conclusies en discussie

Onderzoek wijst er ondubbelzinnig op dat isoflavonen (100 mg per dag en dan vooral genisteine, maar ook daidzeine en glyciteine) ontstaan en progressie van Alzheimer remmen.

Genisteine bevordert wondgenezing van de huid, gaat voorts littekenvorming, maar ook veroudering van de huid tegen. Genisteine remt oxydatieve processen in de huid en gaat daarom schade door licht (UV) en de daarmee samenhangende photoaging van de huid tegen!

Dagelijks 54 mg genisteine blijkt bij gezonde vrouwen de glucosetolerantie te verbeteren. Of dat ook in geval van een reeds bestaande suikerziekte gebeurt is de vraag, maar dierexperimenten wijzen daar wel op.

Dagelijks 54 mg genisteine helpt bij postmenopauzale vrouwen osteoporose tegen te gaan, maar ook endometriale hyperplasie, die tot heftige bloedingen kan leiden (vaak een voorteken van de overgang). Ook gaat genisteine door lokale applicatie vaginale atrofie tegen, die vooral later in de overgang kan optreden.

Een gunstig effect tegen de echte overgangsklachten is evenwel onduidelijk ; als er een gunstig effect is met betrekking tot de overgang sec, is dat heel klein.

Hogere doses genisteine plus daidzeine (bijv. respectievelijk meer dan 60 en 30 mg per dag) verlagen het cholesterol ; er zijn ook aanwijzingen, dat genisteine de bloeddruk verlaagt.

Epidemiologisch onderzoek (en veel ander onderzoek) laat een omgekeerde correlatie zien tussen (extra) genisteine en de kans op o.a. borstkanker ; het belangrijkste hierbij is vrijwel zeker competitieve inhibitie : het feitelijk zeer zwakke 'oestrogeen' genisteine gaat oestradiol gewoon in de weg zitten.

In geval van bestaande kanker lijkt er een duidelijke gunstige interactie te zijn tussen genisteine en bestraling, maar ook tussen genisteine en vele vormen van chemotherapie! Verder is genisteinesuppletie bij botstkankerpatiënten die een aromataseremmer krijgen absoluut gecontra-indiceerd. Hoge doses genisteine (meer dan 150 mg per dag, al zou ik boven de 1000 mg per dag gaan zitten) lijken tamoxifen gezien het experimentele onderzoek niet te bijten, duidelijk lagere kunnen dat wel. Het extrapoleren van dierexperimenteel en ander modelonderzoek naar de humane situatie heeft echter z'n beperkingen : meer onderzoek is nodig!

Genisteine kan cyclische borstpijn verminderen.

Literatuurlijst

- 1) Valstar E, 'Voedingsinterventie bij kanker', 4^e druk ; ISBN 9789049400095.
- 2) Zhang X et al ; Int J Epidemiol 2012 Aug 27 ;PMID 22927214.
- 3) Henderson VW et al ; Neurology 2012 ;Jun 5 ; 78(23):1841-8;PMID 22665144.
- 4) Lazarevic B et al ; Br J Nutr 2012 Mar 8;1-10;PMID 22397815.
- 5) Taku K et al ; Menopause 2012 Jul;19(7):776-90;PMID 22433977.
- 6) Lappe J et al ; Eur J Nutr 2012; Feb 3 ; PMID 22302614.
- 7) Kaludjerovic J et al ; J Toxicol Environ Health A. 2012;2012;75(11):649-60; PMID 22712850.
- 8) Kim SY et al ; Korean J Physiol Pharmacol 2012 jun;16(3):205-9;PMID 22802703
- 9) Benvenuti C en Setnikar I ; Arzneimittelforschung 2011;61(11):605-9;PMID 2232848
- 10) Vanden Berghe W ; Pharmacol Res 2012 Jun;65(6):565-76;PMID 22465217.
- 11) Khan SA et al ; Cancer Prev Res (Phila). 2012 Feb;5(2):309-19;PMID 22307566.
- 12) Khani B et al ; J Res Med Sci 2011 Mar;16(3):297-302;PMID 22091248.
- 13) Adams SM et al ; PLoS One 2012;7(5):e37540 ; PMID 22629415.
- 14) Han GQ et al ; Zhong Yao Cai 2012 Jan;35(1):87-94; PMID 22734418.
- 15) Qian Y et al ; Neurochem Int 2012 Jun;60(8):759-67;PMID 22490611.
- 16) Tai TY et al ; Osteoporos Int. 2012 May;23(5):1571-80;PMID 21901480.
- 17) Levis S et al;Arch Intern Med 2011 Aug 8;171(15):1363-9;PMID 21824950.
- 18) De Ruiter J et al ; Ann Neurol 2012 Jan;71(1):110-20 ; PMID 22275257.
- 19) Hormann V et al ; J Cell Mol Med 2012 Mar 27 ; PMID 22452992.
- 20) Xi YD et al ; J Bioenerg Biomembr 2011 Aug;43(4):399-407;PMID 21732176.
- 21) Bagheri M et al ; Neurobiol Learn Mem. 2011 Mar;95(3):270-6;PMID 21144907.
- 22) Li W et al ; Leuk Lymphoma 2011 Dec;52(12):2380-90;PMID 21749310.
- 23) Chang HC et al ; Biomed Environ Sci 2011 Jun;24(3):284-90;PMID 21784315.
- 24) XU JX et al ; Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao 2011 Feb;9(2):186-93;PMID 21288455.
- 25) Khan HY et al ; Biometals 2011 Dec;24(6):1169-78;PMID 21717118.
- 26) Du M et al ; Carcinogenesis 2012 Apr;33(4):895-901;PMID 22266527.
- 27) Yang W et al ; Pancreas 2011 Apr;40(3):396-402;PMID 21206328.
- 28) Zhang YD et al ; Yao Xue Xue Bao 2011 Jun;46(6):677-82;PMID 218892528.
- 29) Ha BG et al ; J Nutr Biochem 2012 May;23(5):501-9; PMID 21684132.
- 30) Babu PV et al ; J Nutr 2012 Apr;142(4):724-30;PMID 22399524.
- 31) Marini H et al ; Br J Pharmacol 2010 Jul;160(5):1185-94;PMID 20590611.
- 32) Ma Y et al ; Cancer Lett. 2011 Feb 1;301(1):75-84 ; PMID 21078540.
- 33) DeVere White RW et al ; Nutr Cancer 2010;62(8):1036-43;PMID 21058191.
- 34) Nakamura H et al ; PLoS One 2011;6(5):e20034 ; PMID 21603581.
- 35) Valstar E ; 'Voedingsinterventie bij kanker' , vierde druk ; ISBN 978 90 4940 009 5.
- 36) Ricci E et al ; J Womens Health (Larchmt). 2010 Sep;19(9):1609-17;PMID 20673147.
- 37) Zhang B et al ; Anticancer Drugs 2010 Mar;21(3):288-96;PMID 20038829.
- 38) Kwon DY et al ; Nutrition 2011 Feb;27(2):244-52;PMID 20541368
- 39) Singh-Gupta V et al ; Pharm res 2010 Jun;27(6); 1115-27;PMID 20309614.
- 40) Wang YN et al ; J Dermatol Sci 2010 Apr;58(1):19-27.
- 41) Gu Y et al ; World J Gastroenterol 2009 Oct 21 ; 15(39):4952-7;PMID 19842228.
- 42) Kim H et al ; J Agric Food Chem 2010 Feb 10;58(3):2015-9;PMID 20067268.
- 43) Majid S et al ; Cancer 2010 Jan 1;116(1):66-76; PMID 19885928.
- 44) Ullah MF et al ; Mol Nutr Food Res 2011 Apr;55(4):553-9;PMID 21462322.
- 45) Xiao CQ et al ; Xenobiotica 2012 Feb;42(2):173-8;PMID 21943317.
- 46) Singh SP et al ; Phytother Res 2012 Feb;26(2):303-7;PMID 22131128.
- 47) Boker LK et al ; J Nutr 2002 Jun;132(6):1319-28;PMID 12042453.
- 48) Froyen EB et al ; J Med Food 2009 Dec;12(6):1227-37;PMID 20041775.
- 49) Bitto A et al ; J Clin Endocrinol Metab 2010 Jun;95(6):3067-72;PMID 20357174.
- 50) Legette LL et al ; Menopause 2011 Aug;18(8):923-31;PMID 21659907.
- 51) Bolanos R et al ; Menopause 2010 May-Jun;17(3):660-6;PMID 20464785.
- 52) Li Y et al ; Int J Cancer 2009 Jul 15; 125(2):286-96;PMID 19358274.
- 53) Yu HL et al ; Br J Nutr 2009 Sep;102(5):655-62;PMID 19331699.
- 54) Ricci E et al ; Menopause 2010 Sep-Oct;17(5):1080-6;PMID 20581723.
- 55) Jacobs A et al ; Mol Nutr Food Res 2009 Sep;53(9):1084-97;PMID 19653225.
- 56) Ferrari A ; J Obstet Gynecol Res 2009 Dec;35(6):1083-90;PMID 20025635.

- 57) Bitto A et al; Br J Pharmacol 2009 Apr;156(8):1287-95;PMID 19302595.
- 58) Li X en Choi JS ; Int J Pharm 2007 Jun 7;337(1-2):188-93;PMID 17267149.
- 59) Qin W et al ; Nutr cancer 2009;61(2):238-44;PMID 19235040.
- 60) Tsuchiya M et al; Epidemiology 2007 May;18(3):402-8;PMID 17474167.
- 61) Vaishampayan U et al; Nutr Cancer 2007;59(1):1-7;PMID 17927495.
- 62) So FV et al ; Cancer Lett. 1997 Jan 30;112(2):127-33; PMID 9066718.
- 63) Peterson G en Barnes S;Cell Growth Differ. Oct;7(10):1345-51;PMID 8891338.
- 64) Shao ZM et al ; J Cell Biochem 1998 Apr 1;69(1):44-54 ; PMID 9513045.
- 65) Rao CV et al; Cancer Res 1997 Sep 1;57(17):3717-22;PMID 9288778.
- 66) Cai Q en Wei H ; Nutr Cancer 1996;25(1):1-7;PMID 8837857.
- 67) Gleason CE et al ; Age Ageing 2009 Jan;38(1):86-93;PMID 19054783.
- 68) Divi RL en Doerge DR ; Chem Res Toxicol 1996 Jan-Feb;9(1):16-23;PMID 8924586.
- 69) Brown A et al ; Carcinogenesis 1998 Jun; 19(6):991-7;PMID 9667736.
- 70) Constantinou AL et al ; Am J Clin Nutr 1998 Dec;68(6 Suppl):1426S-1430S; PMID 9848511.
- 71) Thorp AA et al ; Br J Nutr 2009Nov; 102(9):1348-54;PMID 19480732.
- 72) Burich RA et al ; BJU 2008 Nov; 102(10):1458-66;PMID 18565171.
- 73) Versantvoort CH et al;Biochem Pharmacol '94 Sep 15;48(6):1129-36;PMID 7945406.
- 74) Ju YH et al ; Carcinogenesis 2008 Nov;29(11):2162-8;PMID 18632754.
- 75) Bobe G et al;Cancer Epidemiol Biom. Prev 2008;17(6):1344-53;PMID 18559549.
- 76) Pendleton JM et al; BMC Cancer 2008 May 11;8:132;PMID 18471323.
- 77) Hall WL et al ; J Nutr 2008 Jul;138(7):1288-92;PMID 18567749.
- 78) Palanisamy N et al ; Ren Fail. 2008;30(6):645-54;PMID 18661416.
- 79) Hwang J et al ; Free Radiical Biol Res 2000 Jul1;29(1):79-89;PMID 10962208.
- 80) Kang X et al ; J Food Sci 2009 Sep;74(7):H237-42;PMID 19895476.
- 81) Xu L et al ; JNCI 2009 Aug 19;101(16):1141-55;PMID 19638505.
- 82) Ahmad IU et al ; Nutr Cancer 2010;62(7):996-1000;PMID 20924975.
- 83) Hwang YW et al; 2009;61(5):598-606;PMID 19838933.
- 84) Swami S et al ; Int J Cancer 2009 May 1;124(9):2050-9;PMID 19127598.
- 85) Li Y et al; Acta Pharmacol Sin 2009 May;30(5):576-81;PMID 19349965.
- 86) Kazi A et al; Biochem Pharmacol 2003 Sep 15;66(6):965-76;PMID 12963483.
- 87) Raffoul JJ et al ; BMC Cancer 2006 Apr 26;6:107;PMID 16640785.
- 88) Urban D et al ; J Urol 2001 Jan;165(1):294-300;PMID 11125428.
- 89) Hodgson JM et al ; J Nutr 1998 Apr;128(4):728-32;PMID 9521635.
- 90) Hodgson JM et al; Am J Hypertens 1999 Jan;12(1Pt 1):47-53 ; PMID 10075384.
- 91) Zhou JR et al ; J Nutr 1999 Sep;129(9):1628-35; PMID 10460196.
- 92) Singh-Gupta V et al ; Int j Cancer 2009 Apr 1;124(7):1675-84; PMID 19101986.
- 93) Guo F et al; Sheng Li Xue Bao 2009 Jun 25;61(3):263-71;PMID 19536439.
- 94) Liu XJ et al ; Pharmazie 2010 Feb;65(2):127-31;PMID 20225658.
- 95) Larkin TA et al ; Eur J Clin Nutr 2009 Feb;63(2):238-45;PMID 17940545.
- 96) Li Y et al ; Cancer res 2006 May 1; 66(9):4816-25;PMID 16651437.
- 97) Cao C et al; Burns 2009 Feb;35(1):89-97;PMID 18976864.
- 98) Lampe JW et al;Cancer Epidem Biomark Prev 2007 Dec;16(12):2579-86;PMID 18086761.
- 99) Shin JL et al ; J Microbiol Biotechnol 2008 Mar;18(30):52331;PMID 18388472.
- 100) Huang ZR et al; Int J Pharm 2008 Nov 19;364(1):36-44 ; PMID 18761396.
- 101) Li Z et al ; Nutr Cancer 2008;60(3):382-8;PMID 18444173.
- 102) Kim EJ et al; J Med Food 2005 Winter;8(4):431-8;PMID 16379552.
- 103) Le Donne M et al; Arch Gynecol Obstet. 2011 Jun;283(6):1319-23;PMID 20577750.
- 104) Teede HJ et al ; J Am Coll Nutr. 2006 Dec;25(6):533-40;PMID 17229901.
- 105) National Toxicology Program (NTP): NTP Tecn Rep Ser 2008 Jan;(545):1-240 ;PMID 18685716.
- 106) Liang YL et al; Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2006 Aug;34(8):726-9;PMID 17081400.
- 107) Zhou N et al;Int J Mol Sci. 2009 Jul 22;10(7):3255-68 ; 19742137.
- 108) Mohammad RM et al; Mol Cabncer Ther 2003 Dec;2(12):1361-8;PMID 14707277.
- 109) Manonai J et al ; Maturitas 2006 May 20;54(2):135-40;PMID 16297576.
- 110) Banerjee S et al; Cancer Res 2005 Oct 1; 65(19):9064-72;PMID 16204081.
- 111) Chen WF et al ; BBA 2003 Jul 14;1638(2):187-96;PMID 12853125.
- 112) Chau MN et al; Carcinogenesis 2007 Nov;28(11):2282-90;PMID 17615260.
- 113) Chen CY et al ; Ann Nutr Metab 2005 Jan-Feb;49(1):33-41;PMID 15735366.
- 114) Vantighem SA et al ; Cancer res 2005 Apr 15;65(8):3396-403;PMID 15833874.

- 115) Ouchi H et al ; *Int J Urol* 2005 Jan;12(1):73-80;PMID15661057.
- 116) Hwang JT et al; *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Jul 1;332(2):433-40;PMID 15896711.
- 117) Wang Y et al ; *FEBS Lett.* 2004 Oct 8;576(1-2):46-50;PMID 15474008.
- 118) Kumi-Diaka J et al ; *Cancer Cell Int* 2004 Aug 17;4(1):5;PMID 15315711.
- 119) Smith LJ et al ; *J Asthma* 2004;41(8):833-43;PMID 15641633.
- 120) Dave B et al; *Carcinogenesis* 2005 Oct;26(10):1793-803;PMID 15905109.
- 121) Banerjee S et al ; *Int J Cancer* 2007 Feb 15;120(4):906-17;PMID17131310.
- 122) Shen J et al; *Exp Hematol* 2007 Jan;35(1):75-83;PMID 17198876.
- 123) Jagadeesh S et al ; *Cancer Res* 2006 Feb 15;66(4):2107-15; PMID 16489011.
- 124) Davis DA et al; *BMC Cancer* 2006 Jan 24;6:22;PMID 16433906.
- 125) Kaita M et al; *Neuroscience* 2007 Mar 16;145(2):592-604;PMID 17261353.
- 126) Nettleton JA et al ; *J Nutr* 2004 Aug;134(8):1998-2003.
- 127) Vega-Lopez S et al ; *Am J Clin Nutr* 2005 Jan ;81(1):439; PMID 15640458.
- 128) Crisafulli A et al ; *Menopause* 2005 Mar;12(2):186-92;PMID 15772566.
- 129) Brooks JD en Thompson LU ; *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005 Apr;94(5):461-7;PMID 15876411.
- 130) McDonnell CO et al ; *J Surg Res* 2004 Jan;116(1):19-23;PMID 14732345.
- 131) Atkinson C et al ; *Am J Clin Nutr* 2004 Feb;79(2):326-33;PMID 14749241.
- 132) McFayden IJ et al; *Breast* 2000 Oct;9(5):271-6;PMID 14732177.
- 133) Lissin LW et al; *Vasc Med* 2004 Feb;9(1):26-30;PMID 15230485.
- 134) Cotter A en Cashman KD ; *Nutr Rev* 2003 Oct;61(10):346-51;PMID 14604267.
- 135) Adams KF et al; *Am J Clin Nutr* 2005 Sep;82(3):620-6;PMID 16155276.
- 136) Ueda M et al ; *Nutr Cancer* 2003;47(2):141-7;PMID 15087266.
- 137) Kreijkamp-Kaspers S et al; *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):65-74;PMID 15238592.
- 138) Rivas M et al ; *J Nutr* 2002 Jul;132(7):1900-2;PMID 12097666.
- 139) Seike N et al; *Cancer Lett* 2003 Mai 20;192(1):25-36;PMID 12637150.
- 140) Shimazu T et al ; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 Mar;20(3):419-27;PMID 21239686.
- 141) Zhou RJ et al; *Cell Biochem Biophys* 2012 Jan;62(1):177-84;PMID 21898109.
- 142) Morabito N et al ; *J Bone Res* 2002 Oct;17(10):1904-12;PMID 12369794.
- 143) Bitto A et al; *Phytomedicine* 2010 Sep;17(11):844-50;PMID 20570122.
- 144) Chang WH et al; *Nutr Cancer* 2002;43(2):214-26;PMID 12588701.
- 145) Liu B et al ; *Cancer Res* 2005 Feb 1;65(3):879-86;PMID 15705886.
- 146) Nobert GS et al; *Bull Cancer* 2006 Jul;93(7):E59-66;PMID 16873071.
- 147) Mai Z et al; *Carcinogenesis* 2007 Jun;28(6):1217-23;PMID 17234721.
- 148) Mai Z et al ; *Mol Carcinog* 2007 Jul;46(7):534-42;PMID 17295235.
- 149) Edmunds KM et al; *Reprod Nutr Dev* 2005 Nov-Dec;45(6):709-20;PMID 16285913.
- 150) Rahal OM en Simmen RC ; *Carcinogenesis*2010 ;31(8):1491-500;PMID 20554748.
- 151) Rajah TT et al ; *Anticancer Res* 2012 Apr;32(4):1181-91;PMID 22493348.
- 152) Ye L et al ; *Mol Cell Endocrinol* 2009 Apr 10;302(1):73-80;PMID 19356625.
- 153) Van Duursen MB et al ; *Toxicology* 2011 Nov 18;289(2-3):67—73;PMID 21854827.
- 154) Morito k et al ; *Biol Pharm Bull* 2001 apr;24(4):351-6;PMID 11305594.