

Isolierte Isoflavone sind nicht ohne Risiko

Aktualisierte Stellungnahme* Nr. 039/2007 des BfR vom 3. April 2007

Soja und Rotklee enthalten Isoflavone. Dies sind pflanzliche Inhaltsstoffe, die auch als Phytoestrogene bezeichnet werden, weil sie in ihrer chemischen Struktur dem menschlichen Hormon Estrogen ähneln und daher auch hormonähnlich wirken können. Von Asiatinnen, die sich traditionell ernähren und regelmäßig Sojaprodukte verzehren, wird berichtet, dass sie kaum unter Wechseljahresbeschwerden leiden. Ob bzw. inwieweit diese Beobachtung jedoch tatsächlich auf eine sojareiche Ernährung zurückzuführen ist, wird kontrovers diskutiert. Darüber hinaus muss bei angenommenen Wirkungen von Isoflavonen unterschieden werden, ob sie in natürlicher Form über die Nahrung oder in isolierter und angereicherter Form über Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen werden. In Deutschland werden seit einiger Zeit Nahrungsergänzungsmittel mit isolierten Isoflavonen als Alternative zur ärztlich verordneten Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden angeboten. Die Präparate werden als wirkungsvolle und nebenwirkungsfreie Naturprodukte beworben. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat vor diesem Hintergrund isoflavonhaltige Nahrungsergänzungsmittel gesundheitlich bewertet.

Dazu hat das BfR eine Reihe wissenschaftlicher Studien ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die angenommenen positiven Wirkungen von isolierten Isoflavonen auf Wechseljahresbeschwerden nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als nicht ausreichend gesichert anzusehen sind. Dem BfR bekannt gewordene, unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Verstopfungen, Schwellungen oder Rötungen sind möglicherweise auf allergische Reaktionen gegen das in den Präparaten enthaltene Sojaprotein zurückzuführen oder haben andere Ursachen. Kritischer als diese kurzfristigen akuten Beschwerden bewertet das BfR die toxikologischen Risiken auf die hormonelle Situation bei Anwenderinnen.

In toxikologischen Untersuchungen zeigte sich, dass Isoflavone, wenn sie in isolierter oder angereicherter Form und hoher Dosierung gegeben werden, die Funktion der Schilddrüse beeinträchtigen und das Brustdrüsengewebe verändern können. Dabei ist nicht auszuschließen, dass diese als estrogenähnlich anzusehenden Effekte auch die Entwicklung von Brustkrebs fördern können. Notwendige Langzeitstudien, die die Sicherheit von isoflavonhaltigen Präparaten belegen, liegen nicht vor. Auch kann eine Dosis, die noch als sicher gilt, derzeit nicht verlässlich festgelegt werden. Da Frauen in und nach der Menopause ohnehin ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen, ist die längerfristige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit einem hohen Gehalt an Isoflavonen für diese Verbrauchergruppe nicht ohne Risiko.

1 Gegenstand der Bewertung

Dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) wurden wiederholt unerwünschte Wirkungen von soja- und rotkleeartigen Produkten übermittelt. Dabei handelte es sich um Produkte, die als Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt gebracht und vor allem für Frauen nach der Menopause ausgelobt waren. Nicht alle Produkte wurden jedoch nach § 5 NEMV beim BVL angezeigt.

Da wiederholt unerwünschte Wirkungen von soja- und rotkleeartigen Produkten aufgetreten sind, hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) derartige Produkte gesundheitlich bewertet.

2 Ergebnis

Die Meldungen zu unerwünschten Wirkungen sojahaltiger/rotkleehaltiger Produkte beziehen sich auf uneinheitliche Beschwerdebilder und deuten auf allergische Reaktionen und/oder andere Ursachen hin, möglicherweise aber auch auf die Grundsymptomatik der Wechseljahresbeschwerden der betroffenen Person. Die unerwünschten Wirkungen betreffen verschiedene Nahrungsergänzungsmittel, auch solche, die neben Isoflavonen noch weitere ursächlich in Frage kommende Inhaltsstoffe wie Nicotinsäure als Niacinquelle enthalten bzw. enthielten. Die pro Tag verzehrte Menge an isolierten Isoflavonen aus Sojabohnen lag bei 40, 50 bzw. 80 mg. In einem Fall waren in der Tagesmenge zusätzlich 250 mg Rotkleeextrakt enthalten.

Die behaupteten günstigen Wirkungen isolierter Isoflavone bei Wechseljahresbeschwerden sowie auch etwaige sonstige gesundheitlich vorteilhafte Wirkungen auf Herz, Knochen und Brust müssen zum gegenwärtigen Zeitpunkt als wissenschaftlich nicht hinreichend gesichert angesehen werden. Das Potenzial von isolierten Isoflavonen zur Auslösung gesundheitlich nachteiliger Wirkungen (z.B. auf die weibliche Brustdrüse, Uterus, Schilddrüse) und die Dosisabhängigkeit solcher Nebenwirkungen sind derzeit nur unzulänglich untersucht. Zur Risikogruppe für diese unerwünschten Wirkungen beim Verzehr von isoflavonhaltigen Produkten aus Soja und Rotklee gehören vor allem Frauen in der postmenopausalen Phase. Das BfR rät deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt in Abwägung der nicht nachgewiesenen positiven Wirkungen und nicht auszuschließenden schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen bei Frauen in den Wechseljahren von der langfristigen Einnahme solcher Produkten ab. Unter Berücksichtigung der besonderen gesundheitlichen Empfindlichkeit dieser Verbrauchergruppe kommt das BfR zu dem Schluss, dass die Sicherheit von Produkten mit isolierten Isoflavonen auf Soja- und Rotkleebasis, die als Nahrungsergänzungsmittel oder ergänzende bilanzierte Diäten angeboten werden, nicht ausreichend belegt ist. Aus Sicht des BfR sind gesundheitliche Risiken derartiger Nahrungsergänzungsmittel für Frauen in und nach den Wechseljahren bei geringer Wahrscheinlichkeit möglich.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

Die Risikobewertung umfasst sowohl die gemeldeten unerwünschten Wirkungen von sojahaltigen/rotkleehaltigen Produkten als auch die biologischen Wirkungen der enthaltenen Isoflavone und deren Toxizität im Hinblick auf die Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit bei der Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel.

3.1.1 Inhaltsstoffe

Hauptsächliche Inhaltsstoffe von soja- bzw. rotkleehaltigen Produkten sind Isoflavone. Sie gehören zu den Phytoestrogenen, welche als so genannte sekundäre Pflanzenstoffe eine ähnliche rezeptorrelevante Raumstruktur wie Estradiol haben, sodass sie an verschiedene Estrogenrezeptoren binden und im menschlichen Organismus eine estrogene Wirkung hervorrufen können.

Bei Isoflavonen aus Sojabohnen (*Glycine hispida max*) handelt es sich um Gemische von überwiegend Daidzein, Genistein und Glycitein bzw. deren Glycoside Daidzin, Genistin und Glycitin (= Bindung an Zuckermolekül). Die Sojabohne liefert die Isoflavone Genistein, Daidzein und Glycitein etwa im Verhältnis 10:8:1 (Wolters/Hahn, 2004). Ganze Sojabohnen und nicht fermentierte Soja-Nahrungsmittel enthalten die Isoflavone in der Hauptsache als Zu-

ckerkonjugate in der Glycosid-Form. Die glykosilierten Isoflavone sind weniger aktiv als die freien Isoflavone (Aglukone). Je nach Verarbeitung kann sich das Verhältnis freier zu glykosilierter Form verändern. So enthalten fermentierte Soja-Nahrungsmittel (z.B. Tempeh) einen höheren Anteil an Isoflavonaglukonen als nicht fermentierte, wie z.B. Tofu (Wang und Murphy, 1994).

In Rotklee (*Trifolium pratense*) sind viele Verbindungen mit Isoflavonstruktur enthalten. Hauptkomponenten sind Formononetin und Biochanin A, bei denen es sich um die 4'-Methylether von Daidzein und Genistein handelt. Daneben sind in Rotklee auch Genistein, Daidzein, und Glycitein sowie die Isoflavone Irilon, Prunetin, Pratensein, Pseudobaptigenin, Calycosin und Orobol nachweisbar (Wu et al., 2003).

Isoflavonhaltige Rotklee- oder Sojaextrakte sind keine Nährstoffe. Deshalb sollte geprüft werden, inwiefern Isoflavone als sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder sonstiger physiologischer Wirkung betrachtet werden können, vorausgesetzt, dass sie als sicher für den Verzehr als Lebensmittel eingestuft werden können.

3.1.2 Gefährdungspotenzial (beobachtete unerwünschte Wirkungen)

Das Gefährdungspotenzial der Isoflavone und ihrer Hauptmetabolite liegt darin, dass sie in den Hormonhaushalt eingreifen können, wodurch es in Abhängigkeit von der Dosis sowohl zu positiven als auch unerwünschten Wirkungen kommen kann (Osoki und Kennelly, 2003; Setchell und Cassidy, 1999). Das BfR hat neben den kurzfristigen beobachteten unerwünschten Wirkungen auch langfristige mögliche kanzerogene Wirkungen und die goitrogenen (kropfbildenden) Wirkungen auf die Schilddrüse bewertet. Welche Wirkungen bei Aufnahmemengen, wie sie über Nahrungsergänzungsmittel und ergänzende bilanzierte Diäten zu erwarten sind, ausgelöst werden können, muss im Einzelfall untersucht werden (SKLM, 2005).

Im Zusammenhang mit den beobachteten unerwünschten Wirkungen wurden von Apotheken verschiedene Produkte gemeldet. Als Inhaltsstoffe wurden auf der Verpackung Isoflavone aus Soja- bzw. Rotklee-Extrakten angegeben. Aus den beigefügten Nebenwirkungsberichten der Jahre 2003-2005 geht hervor, dass die aufgeführten unerwünschten Wirkungen bei allen Patientinnen nach Absetzen der Einnahme abgeklungen sind und die Präparateinnahme in allen Fällen nicht auf ärztliche Verordnung erfolgte.

Dem BfR wurden bereits in der Vergangenheit verschiedene unerwünschte Wirkungen auf sojahaltige/rotkleeartige Produkte gemeldet, die in der Bundesrepublik Deutschland als Lebensmittel in den Verkehr gebracht werden. Von 2002 bis zum 15. September 2006 wurden insgesamt 21 Meldungen registriert. Dabei handelt es sich um „Spontanmeldungen“, zu denen (überwiegend) keine ärztlichen Untersuchungen oder Befunde vorliegen. Diese Meldungen dürften sich teilweise mit den vom BVL angesprochenen Fällen unerwünschter Wirkungen decken.

Bis auf einen Fall, welcher sich auf eine Sojamilch bezieht, handelt es sich bei den verzehrten Produkten um als Nahrungsergänzungsmittel bezeichnete Erzeugnisse mit isolierten angereicherten Isoflavonen, bei denen der ursprüngliche Lebensmittelverbund nicht mehr vorhanden ist. Die gemeldeten unerwünschten Wirkungen sojahaltiger/rotkleeartiger Produkte traten unter üblicher Anwendung auf, betreffen nicht einheitliche Beschwerdebilder und deuten entweder auf allergische Reaktionen, das Flushingsyndrom und/oder andere Ursachen hin, möglicherweise aber auch auf die zu behandelnde Grundsymptomatik der Wechseljahresbeschwerden selbst.

Die unerwünschten Wirkungen werden dabei überwiegend als leicht, teilweise aber auch als mittelschwer beschrieben und wie folgt angegeben: Rhinitis, Spannung der Haut, Schwellung nicht näher beschrieben, Allergie, Ödem lokal, Rötung Haut/Schleimhaut; Juckreiz, Flush, Exanthem, Schwellung Haut/Schleimhaut, Ekzem, Muskelschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Urtikaria, systolischer und diastolischer Blutdruck erhöht, Atemnot, Kribbeln, Bauchschmerzen, Schmerzen nicht näher beschrieben, Hautauschlag, Tachykardie, Kreislaufbeschwerden, Schwindel, Tachypnoe, Fertilitätsstörung, Müdigkeit, Husten, Auswurf, Unruhe, Unwohlsein, Schweißausbruch, Angst, Thoraxschmerzen, Parästhesie, Präcordialschmerz.

3.1.3 Exposition (Quellen, Vorkommen)

Sojabohnen enthalten ca. 1-3 mg Isoflavone pro Gramm Ausgangsmaterial, d.h. etwa 0,1-0,3 %. Herkömmliche sojahaltige Nahrungsmittel liefern ca. 30 mg Isoflavone pro Portion. Das Gewicht des Zuckers im Glycosid ist fast so hoch wie das des Isoflavon selbst (ungefähr 40 % des Gesamtgewicht des Glycosids). Daher ist der eigentliche Isoflavongehalt im Vergleich zum Gehalt an Isoflavon-Glykosid entsprechend geringer. In der Sojabohne kommen Isoflavone in Mengen von 0,2-1,4 mg/g Trockengewicht vor (Head et al., 1996).

In asiatischen Ländern sind fermentierte Sojaprodukte wie Tempeh, Miso oder Natto Bestandteil einer traditionellen Ernährung. Dies führt zu einer täglichen Isoflavonaufnahme von etwa 15-50 mg, überwiegend in Form der Aglukone (Munro et al., 2003; Setchell et al., 2001; Messina, 1995). In den westlichen Industrieländern gehören Sojaprodukte dagegen nicht zu den herkömmlichen Lebensmitteln, so dass durchschnittlich weniger als 2 mg Isoflavone pro Tag aufgenommen werden (Cassidy, 2005; Kroll et al., 2004; Munro et al., 2003).

Die pro Tag über Nahrungsergänzungsmittel verzehrte Menge an isolierten Isoflavonen aus Sojabohnen lag bei 40, 50 bzw. 80 mg, in einem Fall waren in der Tagesmenge zusätzlich 250 mg Rotkleeextrakt enthalten.

3.1.4 Bioverfügbarkeit, Stoffwechsel und Ausscheidung

Nach oraler Aufnahme scheinen freie Isoflavone (Aglukone) schneller resorbiert zu werden als die glukosilierten Formen, die im unteren Dünndarm erst durch beta-Glukosidasen gespalten werden müssen. Die Bioverfügbarkeit freier Isoflavone scheint jedoch im Vergleich zu glukosilierten Formen etwas niedriger zu sein (Setchell et al., 2001). Inwieweit die Bioverfügbarkeit zwischen Glykosid und Aglukon differiert, wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert und ist Gegenstand weiterer Untersuchungen (Kroll et al., 2004). Die Höhe der Resorption soll bei 20-55 % liegen (Wolters und Hahn, 2004). Bei der Untersuchung der Bioverfügbarkeit zwischen Isoflavonen in isolierter Form als Kapseln und der Zufuhr als Sojagetränk aus Sojamehl und Wasser zeigten sich für Genistein aus beiden Isoflavonquellen vergleichbare Resultate, während sich für Daidzein eine signifikant geringere Bioverfügbarkeit aus dem Sojagetränk im Vergleich zur isolierten Form aus Kapseln ergab (Anupongsanugool et al., 2005). In der Leber erfolgt eine Koppelung der Isoflavone an Glucuronsäure oder Sulfat. Die Ausscheidung erfolgt zum überwiegenden Teil renal, zum kleineren Teil biliär. Analog zu endogenen Estrogenen ist eine enterohepatische Zirkulation der biliär ausgeschiedenen Isoflavone möglich. Individuell sehr unterschiedlich und abhängig von der Kolonflora kann im Dickdarm eine weitere Verstoffwechslung nicht resorbierter Isoflavone erfolgen. So kann Daidzein zu O-Desmethylangolensin oder Equol metabolisiert werden bzw. Genistein zu 6'-Hydroxy-O-Desmethylangolensin und zu weiteren Metaboliten (Jouannou et al., 1995; Winter, 1989; Wolters und Hahn, 2004). Daneben sind Isoflavone auch Substrate für Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen, die hauptsächlich in der Leber

lokalisiert sind. So werden Genistein und Daidzein *in vitro* zu einer Vielzahl hydroxylierter Derivate metabolisiert, die nach Sojakonsum zum Teil auch in Urin nachgewiesen wurden (Kulling und Watzl, 2003).

Die Bioverfügbarkeit der Isoflavone, gemessen an der prozentualen Ausscheidung in Stuhl und Urin, ist individuell unterschiedlich und von verschiedenen Variablen, beispielsweise vom Geschlecht, der Verarbeitung der Lebensmittel und der Begleitmatrix, der Darmflora und der Passagezeit sowie von der Art und Menge der zugeführten Ballaststoffe abhängig (Adlercreutz, 1990; Morton et al., 1994; Tew et al., 1996; Xu et al., 1995; Przyrembel, 1998; Rowland et al., 2003; Munro et al., 2003). Equol besitzt relativ höhere estrogenere Potenz als sein Präkursor Daidzein, allerdings sind nicht alle Menschen zur Equolbildung befähigt, und quantitative Angaben zur Rate der Equol-Bildner differieren (Setchell et al., 2001). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass etwa 30 % der Erwachsenen zur intestinalen Konversion von Daidzein zu Equol befähigt sind (Morton et al. 1994; Cassidy et al., 2006).

Bei Asiaten mit traditioneller Ernährung, d.h. bei regelmäßigem Verzehr von sojahaltigen Lebensmitteln, wurden im Plasma Konzentrationen an Gesamtisoflavonoiden (Summe aus Daidzein, Genistein und Equol) von insgesamt 870 nmol/L (Nanomol pro Liter) gemessen, während sie bei Europäern aufgrund der geringen Aufnahmemengen an Isoflavonen (< 2 mg/Tag) durchschnittlich nur bei ca. 10 nmol/L lagen (Adlercreutz et al., 1993). Morton und Mitarbeiter verglichen die Serumwerte von insgesamt ca. 400 über 40-jährigen Personen aus Japan und dem Vereinigten Königreich. Danach lagen die Mittelwerte für Daidzein und Genistein bei japanischen Männern bei 282,5 nmol/L bzw. 492,7 nmol/L. Japanische Frauen wiesen hierzu sehr ähnliche Werte von 246,8 nmol/L bzw. 501,9 nmol/L auf. Im Vergleich dazu lagen die Mittelwerte für Daidzein und Genistein bei Personen aus dem Vereinigten Königreich für Männer bei 17,9 nmol/L bzw. 33,2 nmol/L, während sie bei Frauen 12,5 nmol/L bzw. 27,7 nmol/L betragen haben (Morton et al., 2002).

3.1.5 Biologische Wirkungen und Toxizität

Isoflavone können vielfältige biologische Wirkungen auslösen, die zu den gesundheitsbezogenen Vorteilen von sojahaltigen Lebensmitteln beitragen sollen (Knight und Eden, 1996). Die verschiedenen Metaboliten von Genistein und Daidzein unterscheiden sich sowohl im Hinblick auf ihre Wirksamkeit als auch auf ihren Wirkmechanismus deutlich voneinander. Selbst kleine Unterschiede in der chemischen Struktur, beispielsweise eine zusätzliche Hydroxyl- oder Methoxygruppe oder das Fehlen einer Doppelbindung, können einen großen Einfluss auf die biologische Aktivität der Verbindungen nehmen. Die Liste der biologischen Wirkungen der Isoflavone ist weit und umfasst hormonelle und nicht-hormonelle Wirkungen. Am besten untersucht ist die durch Estrogen-Rezeptoren (ER) vermittelte Wirkung von Phytoestrogenen. Im Körper sind die beiden ER α und ER β unterschiedlich verteilt. Zur Verteilung der Subtypen des Estrogenrezeptoren-Systems in den einzelnen Geweben finden sich in der wissenschaftlichen Literatur teilweise uneinheitliche Angaben. Von einer Affinität für die Rezeptorbindung der Isoflavone wird sowohl zu ER α , als auch zu ER β berichtet, wobei eine überwiegende Bindungsaffinität zu ER β anzunehmen ist (Kulling und Watzl, 2003; NAMS, 2000; NAMS, 2004; Gruber et al., 2002; Allred et al., 2004; Harris, 2005).

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Isoflavonen in Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln und der angesprochenen Zielgruppe von Frauen mit menopausalen Beschwerden sollen jedoch nur die biologischen Wirkungen aufgrund ihrer estrogenen Aktivität auf klimakterische Beschwerden als Alternative zur Hormonersatztherapie und die potenziellen anti- und prokanzerogenen Wirkungen von Isoflavonen auf die weibliche Brust-

drüse und den Uterus sowie mögliche nachteilige Wirkungen auf die Schilddrüse bewertet werden.

3.1.5.1 Wirkungen bei Frauen in den Wechseljahren

Wegen ihrer angenommenen estrogenagonistischen bzw. -antagonistischen Wirkungen werden Phytoestrogenen zahlreiche gewebespezifische Wirkungen zugeschrieben, vermutlich abhängig von der individuellen Menge endogener Estrogene sowie der Anzahl und dem Typ der Estrogenrezeptoren. Ihre Affinität zum Estrogenrezeptor wird als 1000 bis 10.000fach geringer eingeschätzt als die von Estradiol (Przyrembel, 1998; Wolters und Hahn, 2004). Durch eine Wechselwirkung mit den Estrogenrezeptoren können Isoflavone die physiologische Wirkung des endogenen Steroidhormons nachahmen oder blockieren. Verglichen mit 17 β -Estradiol (natürliches Estrogen) ist einerseits ihre estrogene Wirkung mindestens um den Faktor 100 geringer, andererseits können Isoflavone im Körper in einer 100 bis 10.000fach höheren Konzentration als die endogenen Estrogene vorliegen. Somit können in Abhängigkeit von der Höhe des endogenen Estradiolspiegels Phytoestrogene sowohl eine estrogene als auch eine antiestrogenische Wirkung besitzen. Im Vergleich zu Soja zeigte der Rotklee-Extrakt eine 50fach höhere Affinität zum Estrogenrezeptor (Beck et al., 2003).

Aufgrund der Diskussion um die Hormonersatztherapie bei Frauen im Klimakterium und deren mögliche Nebenwirkungen durch Estrogene ist das Interesse an alternativen Behandlungsmethoden gewachsen. Hierzu gehören auch isoflavonhaltige Produkte, die als Nahrungsergänzungsmittel oder ergänzende bilanzierte Diät in den Verkehr gebracht werden (Wolters und Hahn, 2004). Auf den Produktverpackungen, den beiliegenden Produktinformationen oder entsprechenden Werbeanzeigen werden Isoflavone und damit auch die entsprechenden Produkte selbst häufig als wirkungsvolle und nebenwirkungsfreie Naturstoffe bzw. Naturstoffpräparate bei menopausalen Beschwerden beschrieben oder als gesundheitlich vorteilhaft für Herz, Knochen und Brust ausgelobt, wobei die ausgelobten Wirkungen nicht hinreichend belegt sind. Das BfR hat deshalb zur Frage der Wirksamkeit dieser Produkte eine Reihe von aktuellen Übersichten und Meta-Analysen ausgewertet:

Nach einem Review von Cassidy, 2005, wurden in verschiedenen publizierten klinischen Studien von ein- bis sechsmonatiger Dauer und einer Aufnahme zwischen 3 mg und 131 mg Isoflavonen pro Tag (als Aglucon-Äquivalente) keine unerwünschten Wirkungen dokumentiert. Allerdings wird in dieser Arbeit auf begründete Annahmen verwiesen, wonach Isoflavone potenziell genotoxische und kanzerogene Wirkungen aufweisen könnten, Extrapolationen auf die Situation beim Menschen jedoch nur unsichere Interpretationen zulassen. Klare Belege einer klinischen Wirksamkeit isolierter Sojaisoflavone auf Hitzewallungen als Menopausensymptom zeigten sich nicht. Der Frage möglicher Effekte von Isoflavonen auf verschiedene Organe bzw. Organsysteme wurde nachgegangen. Der Autor kommt zu der Schlussfolgerung: "There is a great need for long-term prospective studies and clinical trials to derive empirical proof of the efficacy and safety of isoflavones and to fully explore their potential role in preventative medicine" (Cassidy, 2005).

In einem Review von Krebs et al., 2004, wurden 25 publizierte vergleichende klinische Studien aus den Jahren 1966 bis 2004 mit insgesamt 2348 Studienteilnehmerinnen mit Menopausenbeschwerden ausgewertet. In Studien, in welchen sojareiche Lebensmittel geprüft wurden, lag die tägliche Gesamtmenge an Isoflavonen bei geschätzten 34-134 mg. Zur jeweiligen Vergleichsgruppe zeigte sich kein günstiger Effekt. Bei Studien, welche isolierte Soja-Isoflavone in Kapsel- oder Tablettenform verschiedener Hersteller gegen Placebo prüften, wurde die täglich verabreichte Dosis mit 50-150 mg Isoflavonen angegeben. Im Resultat zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Studien, in welchen aus Rotklee isolierte Isoflavone

geprüft wurden, zeigten gegenüber Placebo insgesamt keine statistisch signifikanten günstigen Wirkungen auf die Menopausensymptome. Als Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Beschwerden, unangenehmer Geschmack der Supplemente und in einer Studie „vaginal spotting“ beschrieben. Im Ergebnis schreiben die Autoren: "The available evidence suggests that phytoestrogens available as soy foods, soy extracts, and red clover extracts do not improve hot flushes or other menopausal symptoms" (Krebs et al., 2004). Die Autoren heben die Studie von Tice et al., 2003, als von relativ guter Qualität besonders hervor. Tice und Mitarbeiter prüften in einer doppelblinden, placebokontrollierten zwölfwöchigen Studie mit 252 Frauen mit Beschwerden in der Menopause isolierte Isoflavone aus Rotklee. Es zeigten sich vergleichbare Wirkungen in den drei geprüften Gruppen: „Promensil“, 82 mg Gesamtisoflavone pro Tag, „Rimostil“, 57 mg Gesamtisoflavone pro Tag und Placebo (Abnahme der Hitzewallungen zwischen 34 % und 41 % im Verlauf von zwölf Wochen). Im Ergebnis schreiben die Autoren: "Although the study provides some evidence for a biological effect of Promensil, neither supplement had a clinically significant effect on hot flashes or other menopausal symptoms when compared with placebo" (Tice et al., 2003).

In einem weiteren Review aus dem Jahre 2003 kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass zwar einige Hinweise auf günstige Wirkungen von Sojaisoflavonen auf vasomotorische Symptome in Verbindung mit der Menopause erkennbar sind, aufgrund der Heterogenität der betrachteten Studien eine klare Aussage jedoch nicht möglich ist: "There is some evidence for the efficacy of soy preparations for perimenopausal symptoms. However, the heterogeneity of the studies performed to date means it is difficult to make a definitive statement". Analysiert wurden zehn randomisierte, kontrollierte klinische Studien aus den Jahren 1995-2002 mit Soja oder isolierten Sojaisoflavonen als Monotherapie, nicht als Teil einer phytoestrogenreichen Ernährungsweise. Zielkriterium waren vasomotorische Symptome wie „hot flushes“ als „perimenopausal symptoms“. Als tägliche Dosis wurden Isoflavonmengen zwischen 34 mg und 134 mg angegeben, Studiendauer war sechs bis 24 Wochen. Vermerkte Nebenwirkungen waren ganz überwiegend gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Verstopfung, unangenehmer Geschmack, Blähungen, daneben auch allergische Reaktionen auf Soja. Die Autoren betonen, dass bei der Kurzzeitanwendung von Isoflavonen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufzutreten scheinen, etwaige Risiken bei Langzeitgabe jedoch unbekannt sind (Huntley und Ernst, 2004).

Die North American Menopause Society (NAMS) schlussfolgert in ihrem Positionspapier, dass die derzeitige Datenlage zu Sojaisoflavonen weder ausreicht, um ihre Verwendung zur Behandlung milder vasomotorischer Symptome ("mild hot flashes") zu befürworten, noch um sie abzulehnen ("... clinical trial results are insufficient to either support or refute efficacy for soy foods and isoflavone supplements (from either soy or red clover), ... however, no serious side effects have been associated with short-term use of these therapies" (NAMS, 2004). In den von der NAMS bewerteten 14 kontrollierten klinischen Studien mit Frauen mit vasomotorischen Symptomen in Verbindung mit der Menopause wurden überwiegend Zubereitungen mit Tagesdosen von 40-80 mg Isoflavonen eingesetzt. Betont wird, dass bezüglich isolierter Isoflavone bzw. von mit Isoflavonen angereicherten Lebensmitteln die Langzeiteffekte unbekannt sind. Ebenso ist nicht bekannt, ob eine sichere Anwendung bei Frauen mit (bekanntem) Mammakarzinom oder diesbezüglichem Risiko gegeben ist.

Das American Heart Association Nutrition Committee kommt in seiner aktuellen Bewertung aus dem Jahre 2006 zu der Schlussfolgerung, dass Soja-Isoflavone einen nennenswerten günstigen Einfluss auf vasomotorische Symptome in Zusammenhang mit der Menopause bisher nicht überzeugend zeigen konnten. In den bewerteten über 20 klinischen Studien lagen die erkennbaren Symptombesserungen sowohl in den Placebo- bzw. Kontrollgruppen, als auch in den Isoflavongruppen im Zeitverlauf häufig zwischen 40 % und 60 %. Wegen

nicht geklärter Risiken und unzureichender Datenlage rät die Fachgesellschaft vom Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln mit isolierten Isoflavonen und von mit Isoflavonen angereicherten Lebensmitteln ab. Die Fachgesellschaft betont, dass übliche sojahlaltige Lebensmittel allgemein günstige Wirkungen auf die Gesundheit haben können, weil sie oft höhere Anteile an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Ballaststoffen, Vitaminen und Mineralstoffen und daneben einen geringeren Anteil an gesättigten Fettsäuren aufweisen (Sacks et al., 2006).

Nelson und Mitarbeiter publizierten ein Review verbunden mit einer Metaanalyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Isoflavonen aus Rotklee-Extrakten (sechs Studien aus 1999-2004; Tagesdosis 40-80 mg Isoflavone; Dauer zwölf Wochen bis zwölf Monate; ca. 600 Frauen mit vasomotorischen Beschwerden wie „hot flashes“; alle sechs Studien wurden in die Metaanalyse einbezogen) und Isoflavonen aus Soja-Extrakten (elf Studien aus 2000-2005, davon wurden in die Metaanalyse sechs Studien aus 2000-2004 einbezogen; Tagesdosis 54-600 mg; Dauer vier Wochen bis ein Jahr; ca. 600 Frauen mit vasomotorischen Beschwerden wie „hot flashes“). Die Autoren beschreiben die Resultate wie folgt: "The trials do not support the efficacy of red clover isoflavone extracts and present mixed results for soy isoflavone extracts. ... Hot flash frequency was not reduced when all trials of red clover isoflavone extracts were combined, and results for soy isoflavone extracts were contradictory even among the largest and highest quality trials. These results are consistent with other recent systematic reviews. We also reviewed trials of other forms of soy isoflavones, such as flour, powder, and food items, in another study. However, these trials are difficult to compare because of variability of components and doses. Overall, evidence does not support benefit in relieving hot flashes" (Nelson et al., 2006; Tice and Grady, 2006).

Auch in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft „Hormontherapie im Klimakterium“, 2003, wird zur Anwendung von Isoflavon-Extrakten, einschließlich Rotklee-Extrakten, Soja und Soja-Extrakten mit dem Ergebnis Stellung genommen, dass derartige Zubereitungen nicht als Alternative zur Estrogentherapie angesehen werden können, „nicht nur wegen der inkonsistenten Studienlage, sondern auch so lange keine hinreichenden Daten zur Langzeiteffizienz und Sicherheit dieser Produkte, die z. T. als Nahrungsergänzungsmittel auch in Deutschland verfügbar sind, vorliegen“ (AVP, 2003).

3.1.5.2 Unerwünschte Wirkungen und Toxizität

3.1.5.2.1 Kanzerogene Wirkungen

Aus weltweiten Krebsstatistiken geht hervor, dass hormonabhängige Krebserkrankungen wie Brust- und Prostatakrebs unter der asiatischen Bevölkerung, bei der Soja einen höheren Stellenwert in der Ernährung hat, weitaus seltener auftreten als in westlichen Ländern (Pisani et al., 1999). Aus diesem Grunde wurden in verschiedenen Studien die Wirkungen des Sojaproteins und der Isoflavone auf die Entwicklung des Brustdrüsenkrebses bei ausgewachsenen Tieren untersucht. Die dabei ermittelten Daten sind nicht ganz eindeutig, zeigen aber allgemein, dass die Beimischung von Soja oder von Isoflavonen zu einer Standarddiät die Tumorfrequenz zwar in der Regel nicht wesentlich verringert, aber in den meisten Fällen die Menge der Tumoren (die Anzahl von Tumoren bei einem einzelnen Tier) um 25-50 % vermindert (Hakkak et al., 2000; Zaizen et al., 2000; Gotoh et al., 1998; Barnes et al., 1990). Dagegen stützen die in Asien durchgeführten 18 epidemiologischen Studien (zwölf Fallstudien und sechs prospektive Kohortenstudien) nicht immer die Annahme, dass der Verzehr von Soja im Erwachsenenalter das Brustkrebsrisiko von asiatischen Frauen nach der Menopause senkt. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Expositionsdaten auf „Gramm Sojaprotein“ bezogen wurden, eine Dosisabhängigkeit fehlt und die in einigen Studien beobachtete Verminderung des Brustkrebsrisikos nicht auf die Soja-

aufnahme als alleinige Ursache, sondern auch auf so genannte Confounder („Störfaktoren“) bei der Auswertung zurückzuführen ist (Martinez et al., 2006; Trock et al., 2000; 2006).

Als ein solcher Confounder, der das geringere Vorkommen von Brustkrebs bei asiatischen Frauen erklärt, wird nach neueren Erkenntnissen die bessere Jodversorgung der asiatischen Bevölkerung gegenüber der weiblichen Bevölkerung in Europa gesehen. Asiatische und vor allem japanische Frauen nehmen etwa 1 mg Jod pro Tag vor allem über den höheren Seefisch- und sehr jodhaltigen Seetangkonsument auf (Venturi, 2001). Frauen mit knotigen Strumen infolge eines chronischen Jodmangels haben eine höhere Inzidenz an Brustkrebs (Turken et al., 2003). Jodlaktone, die das Wachstum der Schilddrüsenzellen hemmen, entstehen auch in Brustdrüsenzellen und hemmen somit deren Proliferation bzw. induzieren eine Apoptose. Junge Ratten entwickeln unter einer Jodmangelernährung eine ductale Hyperplasie und perilobuläre Fibrose der Brustdrüse (Mastopathie), die unter einer ausreichenden Jodversorgung verhindert werden kann (Eskin et al., 1995). In Tierversuchen wurde gezeigt, dass 5 % Seetang im Futter die Entstehung von chemisch erzeugtem Mammakarzinom signifikant verzögert (Funahashi et al., 1999; 2001). Jodgaben bei Frauen mit Mastopathie konnten die Beschwerden signifikant verringern (Ghent et al., 1993). Eine verbesserte Jodversorgung führt zu einer erhöhten Synthese von Jodlaktone in den Brustdrüsenzellen, wodurch nicht nur die Inzidenz der benignen Mastopathie, sondern auch des Brustdrüsenkrebses verringert ist (Smyth, 2003; Venturi, 2001).

Tierexperimentelle Daten zur chemopräventiven Wirkung von Soja-Isoflavonen hinsichtlich Brustdrüsenkrebs ergeben insgesamt kein eindeutiges Bild. Im Tierexperiment (weibliche Ratten) konnte das Auftreten und die Wachstumsrate von chemisch induzierten Tumoren beträchtlich verringert werden, wenn Soja oder das isolierte Soja-Isoflavon Genistein vor dem Einsetzen der Pubertät verabreicht wurde. Erfolgte die Verfütterung dagegen erst im Erwachsenenalter, war die Schutzwirkung nicht mehr vorhanden (Lamartiniere et al., 2002). Dies erklärt möglicherweise, dass in den epidemiologischen Studien, die den Sojakonsum im Erwachsenenalter auswerten, kein Effekt auf das Wachstum von Brustdrüsenkrebs beobachtet wurde.

In anderen Tierexperimenten (Mäuse mit implantierten menschlichen Brustkrebszellen) bewirkte die Verfütterung von Genistein bzw. eines Sojaproteinisolats ein beschleunigtes Wachstum dieser Tumorzellen. Dieses Experiment wurde durch Untersuchungen in Zellkulturen bestätigt (Ju et al., 2001; 2006). Die in diesen Tierversuchen erreichten Plasmakonzentrationen an Isoflavonen lagen mit 1-2 µmol/L in einem Konzentrationsbereich, der bei Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln durchaus erreicht werden kann. Dieser Effekt wurde kürzlich von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt (Power et al., 2006; Saarinen et al., 2006).

Die Exposition von Ratten während der Trächtigkeit führte bei den Nachkommen zu einer dosisabhängigen Erhöhung der durch das Kanzerogen DMBA (7,12-Dimethylbenz(a)anthracen) postnatal induzierten Brustkrebsrate (Hilakivi-Clarke et al., 1999). Ferner förderte die Gabe von Genistein bzw. Genistein-reichem Sojaextrakt bei Ratten die Induktion von Tumorstadien im Darm durch das Kanzerogen 1,2-Dimethylhydrazin (Gee et al., 2000).

Weitere tierexperimentelle Studien und *in-vitro*-Untersuchungen ergaben, dass Isoflavone in niedrigen Konzentrationen, wie sie in Humanplasma nach Verzehr von Sojaprodukten gemessen wurden, das Wachstum der Tumorzellen stimulieren, während erst hohe Konzentrationen die gewünschte Wachstumshemmung bewirkten (Dampier et al., 2001; Hsieh et al., 1998; Hsu et al., 1999). Bei gesunden Frauen mit einer verminderten Sekretion von Hormo-

nen der Ovarien wurden nach Aufnahme einer sojahaltigen Nahrung nur Plasmakonzentrationen an Genistein und Daidzein von 3 bzw. 11 $\mu\text{mol/L}$ gemessen (Lu et al., 2000). Auch wurden bei gesunden Probanden nach Aufnahme von großen Einzeldosen dieser beiden Verbindungen (0,6-0,9 mg/kg Körpergewicht) nur Plasmakonzentrationen $< 4 \mu\text{mol/L}$ gemessen (King und Bursill, 1998). Diese Konzentrationen sind eher vergleichbar mit den niedrigen Plasmakonzentrationen, bei denen *in vivo* eine Stimulierung des Tumorwachstums beobachtet wurde (Zava und Duwe, 1997), als mit den hohen Konzentrationen *in vitro*, die mit einer Hemmung des Tumorwachstums assoziiert waren (Nakagawa et al., 2000; Santell et al., 2000; Dees et al., 1997; Sathyamoorthy et al., 1997; Wang und Kurzer, 1997; Sathyamoorthy und Wang, 1994).

In der Literatur liegen vereinzelt Untersuchungen hinsichtlich einer Wechselwirkung von Isoflavonen mit Tamoxifen vor. In einer tierexperimentellen Studie mit athymischen, ovariectomierten Mäusen, denen MCF-7-Zellen implantiert wurden, inhibierte Tamoxifen die Estradiol-vermittelte Proliferation der Tumorzellen. Dieser Effekt wurde durch gleichzeitige Gabe von Genistein-angereichertem Futter aufgehoben (Ju et al., 2002). In einer weiteren Studie mit transgenen Mäusen (Wild-type erbB-2/neu) verhinderte eine Tamoxifen-Behandlung die Ausbildung von Tumoren. Dieser Effekt wurde ebenfalls durch Isoflavon-angereichertes Futter niedriger Dosierung aufgehoben (Liu et al., 2005).

Im Zusammenhang mit der Sicherheitsbewertung der Isoflavone wird diskutiert, ob der Zeitpunkt der Phytoestrogenexposition in bestimmten Entwicklungsabschnitten des Menschen, etwa in der Kindheit bzw. vor der Pubertät, entscheidend sein könnte für die Frage günstiger oder ungünstiger Wirkungen. Auch die Frage etwaiger prokarzinogener Effekte der Isoflavone kann gegenwärtig nicht abschließend beantwortet werden (Wolters und Hahn, 2004; Sacks et al., 2006; Wuttke et al., 2002). Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft verweist in diesem Zusammenhang auf mögliche Stimulationseffekte von phytoestrogenen Sojabestandteilen auf die Zellproliferation normalen Brustgewebes und auf Mammatumoren (AVP, 2003; Petrakis et al., 1996, McMichael-Phillips et al., 1998, De Lemos, 2001; Hargreaves et al., 1999; Wuttke et al., 2002). Auch andere Autoren verweisen auf toxikologische Studien, aus denen sich Hinweise auf eine mögliche ungünstige Beeinflussung der Proliferation von Brustdrüsengewebe und Endometrium durch Isoflavone ergeben (Kroll et al., 2004).

Mehrere Studien haben die Wirkungen von Sojaverzehr auf die Zellproliferation oder von Biomarkern auf die Zellproliferation des Brustdrüsengewebes bei Frauen untersucht. Hargreaves und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Wirkung einer 14tägigen Gabe von 60 g Soja (48 mg Gesamtisoflavone) pro Tag auf das Brustdrüsengewebe von prämenopausalen Frauen. Während auf den Estrogenrezeptorstatus, die Proliferation, Apoptose (programmierter Zelltod) oder Mitose (Zellkernteilung) der epithelialen Brustdrüsenzellen kein Effekt festgestellt werden konnte, nahmen die Konzentrationen an Apolipoprotein D signifikant ab und stieg die Expression des auf Estrogen ansprechenden Gens pS2 signifikant an, was für einen schwachen estrogenen Effekt spricht. In einer anderen randomisierten klinischen Studie wurde Frauen (n= 48) mit benignen und malignen Brustkrankungen täglich ein sojaproteinreiches Nahrungsergänzungsmittel (45 mg Isoflavone) über 14 Tage verabreicht. Dabei wurde in Biopsiematerial mit Hilfe von markiertem [^3H]-Thymidin und immunhistochemisch markiertem Proliferationsantigen Ki67 die Wirkung auf die Proliferationsrate von prämenopausalen, histologisch normalen Brustdrüsenepithel und die Expression des Progesteronrezeptors untersucht. Durch die Supplementierung mit Soja stieg sowohl die Proliferationsrate als auch die Expression des Progesteronrezeptors nach 14 Tagen signifikant an. Nach Auffassung der Autoren sind noch weitere langfristige Studien erforderlich, um gesundheitlich nachteilige Wirkungen ausschließen zu können (McMichael-Phillips et al., 1998).

Andererseits wurde in einer Studie mit 23-42jährigen Frauen mit regulärem Zyklus ($n = 10$) unter einer täglichen Gabe von ca. einem Liter Sojamilch aus homogenisierten ganzen Sojabohnen mit im Mittel täglich 154 mg Gesamtisoflavonen über einen Zeitraum von einem Monat ein Rückgang von 25 % der im Blut zirkulierenden Werte für 17-beta-Estradiol und ein Rückgang von 45 % der Werte für Progesteron im Vergleich zu in vorherigen Zyklen gemessenen Werten unter normaler Kost festgestellt. Auf die Höhe der Werte für die Hormone LH und FSH zeigte die Sojamilch keinen Effekt, auch blieb unter der Soja-Diät die mittlere Zykluslänge unverändert (Lu et al., 2000). Die Plasmawerte von Daidzein und Genistein lagen bei 2,89 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 0,85 $\mu\text{g/ml}$, entsprechend 11,3 $\mu\text{mol/L}$ bzw. 3,1 $\mu\text{mol/L}$. Die Autoren schlussfolgern aus der Untersuchung, dass verschiedene Komponenten der Soja-Diät – einschließlich der Isoflavone – ovarielle Hormone direkt und ohne Beeinflussung der Gonadotropine zu modulieren vermögen und leiten hieraus Implikationen für die Prävention von Brustkrebs ab.

148 Frauen, die im Säuglingsalter drei bis vier Monate lang mit Sojanahrung ernährt wurden, berichteten über eine signifikant längere Monatsblutung, stärkere Menstruationsbeschwerden und über häufigeren Gebrauch antiasthmatischer und antiallergischer Medikamente (Strom et al., 2001). Weil die Bedeutung dieser Befunde unklar ist, und weil mit Sojanahrung ernährte Säuglinge sehr hohe Plasmaspiegel an Isoflavonen erreichen können (1-4 $\mu\text{mol/L}$) (Setchell et al., 1998), deren Langzeiteffekte nicht abgeschätzt werden können, haben europäische, deutsche und schweizerische Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin kürzlich empfohlen, dass Soja-Säuglingsnahrungen nur bei besonderer Indikation verwendet werden sollten (Agostoni et al., 2006; Böhles et al., 2006).

Im Rahmen einer Langzeitstudie wurde der Einfluss isolierter Phytoestrogene auf das Endometrium geprüft (Unfer et al., 2004). In der randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie an Frauen in und nach den Wechseljahren zeigten sich histologisch stimulierende Effekte isolierter Soja-Isoflavone auf das Endometrium. Die Verum-Gruppe ($n=179$) erhielt täglich drei Tabletten mit jeweils 50 mg Soja-Isoflavonen (150 mg Tagesdosis, davon 40-45 % Genistein, 40-45 % Daidzein und 10-20 % Glycitein) für die Dauer von fünf Jahren, während die Vergleichsgruppe ($n=197$) Placebo erhielt. Zu Studienbeginn, nach 30 Monaten sowie nach fünf Jahren Behandlung wurden Endometriumbiopsien durchgeführt. Den Studienabschluss mit fünf Jahren Behandlung erreichten insgesamt 298 Frauen. Während nach 30 Monaten in beiden Gruppen keine Hyperplasien des Endometriums festgestellt wurden, zeigten sich nach fünf Jahren bei sechs Frauen (3,4 %) der Verum-Gruppe derartige Hyperplasien, nicht dagegen in der Placebogruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Karzinome wurden nicht festgestellt. Die Studie gibt Hinweise auf unerwünschte estrogenartige Effekte am Endometrium beim Menschen nach Langzeiteinnahme isolierter Sojaisoflavone. Im Resultat wird von den Autoren dieser Arbeit die Sicherheit von Isoflavonen bei Langzeitgabe mit Blick auf den Anstieg von Endometriumhyperplasien bei Frauen in und nach den Wechseljahren in Frage gestellt (Unfer et al., 2004). Experimentelle Ergebnisse an Ratten weisen in dieselbe Richtung: So verstärkt Coumestrol, ein zu den Isoflavonoiden gehörendes Phytoestrogen, ein durch steroidales Estrogen induziertes Wachstum der Uterusschleimhaut (Whitten et al., 1995).

3.1.5.2.2 Allergenität von Soja

Isolate aus Sojabohnen können herstellungsbedingt unterschiedliche Mengen an Sojaeiweiß enthalten, welches zu den bekanntesten Allergenen im Lebensmittelbereich zählt. Quantitative Angaben hierüber liegen jedoch nicht vor. Die Häufigkeit von Sojaallergie wird auf 0,3-

0,4 % in der Gesamtbevölkerung geschätzt. Lebensmittel, denen Soja oder Sojaprodukte zugesetzt wurden, müssen nach europäischem Lebensmittelrecht gekennzeichnet werden (EFSA, 2004). Eine Schwellendosis für die Auslösung von Symptomen bei Patienten mit Sojaallergie kann nicht angegeben werden, aber bei IgE-vermittelten Allergien vom Soforttyp haben Dosen von weniger als einem Milligramm Allergen bzw. 500 mg von soja-haltigen Lebensmitteln und Getränken genügt (Binslev-Jensen et al., 2002; Sicherer et al., 2000). Für nicht IgE-vermittelte allergische Reaktionen vom verzögerten Typ auf Soja mit klinischen Symptomen meist am Magendarmtrakt liegen keine Dosisangaben vor.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass bei Personen mit Birkenpollenallergie eine Kreuzallergie zu Sojaweiß bestehen kann. Ein bestimmtes Stress-Eiweiß aus Sojabohnen, das inzwischen den Namen Gly m 4 trägt, weist eine mehr als 50%ige Sequenzhomologie mit dem Birkenpollenallergen Bet v 1 auf. Dadurch kann es bei birkenpollenallergischen Patienten nach Verzehr von sojaweißhaltigen Lebensmitteln zu allergischen Sofortreaktionen kommen (Kleine-Tebbe et al., 2002; Mittag et al., 2004; Süß et al., 2005). Betroffene Patienten können bei Verzehr von Soja eine Symptomatik wie beim oralen Allergiesyndrom (OAS) erleiden, mit Juckreiz, Papeln, Blasen um den Mund, geschwollenen Lippen, Glottisödem, Schluck- und Atemstörungen. Das AOS kann sehr unterschiedlich verlaufen: von milden Verläufen, die lediglich subjektiv unangenehm sind, über seltene Verläufe, die sich auf weitere Organe ausbreiten, bis hin zu Kreislaufsymptomen, die u. U. zum anaphylaktischen Schock führen.

3.1.5.2.3 Goitrogene (kropfbildende) Wirkungen auf die Schilddrüse

Genistein und Daidzein können *in vitro* bei Konzentrationen von 1-10 µmol/L die Aktivität der Schilddrüsen-Peroxidase hemmen, die für die Synthese von Schilddrüsenhormonen unverzichtbar ist. Diese Hemmung ist in Anwesenheit von Jod reversibel (Divi et al., 1997). Die halbmaximale Hemmung (IC₅₀) der thyroidalen Peroxidase wird bereits bei einer Konzentration von 1 µM Genistein erreicht. Inwieweit diese in *in-vitro*-Untersuchungen erhobenen Daten physiologische Relevanz besitzen, ist nicht klar (Doerge und Sheehan, 2002).

Wie die DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Beurteilung von Lebensmitteln (SKLM, 2006) feststellte, ist ein zweiter Angriffspunkt der Isoflavone im Schilddrüsenhormonstoffwechsel die Hemmung der Sulfotransferase-Enzyme, welche an der Inaktivierung und Elimination der Schilddrüsenhormone und der lokalen Wiedergewinnung von Jod in der menschlichen Schilddrüse beteiligt sind (Ebmeier und Anderson, 2004). Ein dritter Angriffspunkt der Isoflavone in der Schilddrüsenhormonachse ist das Transthyretin (TTR, früher Thyroxin-bindendes Präalbumin, TBPA, genannt). TTR bindet im Serum bis zu 20 % des Thyroxins (T₄), ist an der Verteilung von T₄ im Körper und der Verhinderung der T₄-Ausscheidung in der Niere beteiligt. TTR ist das wichtigste Schilddrüsenhormonbindungsprotein in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). Genistein und verwandte Isoflavone sind im Serum und CSF hoch wirksame Hemmer der T₄- und T₃-Bindung an TTR (K_d = 40 nmol/L, äquimolar zur T₄-Bindung) und verändern die Verteilung der Schilddrüsenhormone im Körper (Green et al., 2005; Radovic et al., 2006).

3.1.6 Risikocharakterisierung

3.1.6.1 Unerwünschte Wirkungen auf den Hormonhaushalt

Die potenziellen Gefahren der isoflavonhaltigen Produkte bestehen vor allem in der stimulierenden Wirkung auf das Wachstum von Brustkrebs und der Aufhebung der tumorhemmen-

den Wirkung von Tamoxifen als Estrogenblocker bei der Behandlung von estrogenabhängigen Tumoren. Dazu passen *in vitro* und durch tierexperimentelle Untersuchungen erhobene Befunde, dass Genistein und Daidzein in niedriger Konzentration ($< 10 \mu\text{mol/L}$) das Tumorstadium fördern, während Genistein bei hohen Konzentrationen ($> 10 \mu\text{mol/L}$) das Wachstum von Brustkrebs hemmt und die tumorhemmende Wirkung von Tamoxifen verstärkt (Ju et al., 2002; Dampier et al., 2001; Hsieh et al., 1998; De Lemos, 2001; Dees et al., 1997; Nakagawa et al., 1997; Wang und Kurzer, 1997; Zava und Duwe, 1997; Sathyamoorthy et al., 1997; Sathyamoorthy und Wang, 1994). Der konzentrationsabhängige biphasische Effekt lässt vermuten, dass die Sicherheit der Phytoestrogene von der aufgenommenen Menge abhängt. Es ist jedoch unklar, ob die *in vitro* verwendeten Konzentrationen mit *in vivo* erreichten Konzentrationen gleichgesetzt werden können. Insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko oder vorhandenem Mammakarzinom könnten die prokarzinogenen Effekte von Phytoestrogenen überwiegen (Wolters und Hahn, 2004; Petrakis et al., 1996; McMichael-Phillips et al., 1998; de Lemos, 2001).

Als negativer Effekt von Isoflavonen kann auch der Anstieg von Endometriumhyperplasien bei Frauen in und nach den Wechseljahren betrachtet werden, wodurch das Risiko für Neoplasien steigt (Unfer et al., 2004; Johnson et al., 2001).

Hier ist zu berücksichtigen, dass im Gegensatz zu einer zeitlich begrenzten, klinisch kontrollierten Studie eine Aufnahme dieser Stoffe durch Nahrungsergänzungsmittel ohne entsprechende ärztliche Kontrolle auch durch mögliche Risikogruppen jahrelang erfolgen kann. Langzeitstudien, die die Sicherheit von Isoflavonpräparaten belegen, fehlen. Deshalb können auch keine Aussagen über die Dosismenge getroffen werden, die noch als sicher gelten könnte. Insofern vertritt das BfR die Position, dass Frauen mit estrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom oder Endometriumkarzinom oder erhöhtem Risiko für diese Erkrankungen solche Produkte nicht verwenden sollten. Da Frauen in bzw. nach der Menopause dieses Risiko individuell nicht kennen, rät das BfR generell vom Verzehr solcher Nahrungsergänzungsmittel auf Grundlage von Isoflavonen ab.

Wenngleich sich das Potenzial der goitrogenen (kropfbildenden) Wirkungen von Isoflavonen auf die Schilddrüse schwierig einschätzen lässt, so haben Frauen jedoch mit zunehmendem Alter ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass sich dieses Risiko durch Aufnahme von Isoflavonpräparaten erhöht (SKLM, 2006).

3.1.6.2 Beobachtete unerwünschte Wirkungen

Die beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen lassen vermuten, dass wahrscheinlich der Anteil an Sojaprotein in den Nahrungsergänzungsmitteln für die allergische Reaktion verantwortlich ist. Die Prävalenz von Lebensmittel-bedingten Allergien in der allgemeinen Bevölkerung wird auf etwa 1-3 % der Erwachsenen und 4-6 % der Kinder geschätzt (EFSA, 2004). Ein klinischer Nachweis auf eine bestehende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Soja wurde bei den gemeldeten Fällen nicht verifiziert. Insgesamt ist eine Bewertung dieser unerwünschten Wirkungen auf der Basis der vorliegenden Anzeigen nicht möglich. Insbesondere ließ sich kein kausaler Zusammenhang ableiten, zumal überwiegend keine ärztlichen Befunde vorliegen.

3.2 Diskussion

Es ist wichtig zu unterscheiden, ob Phytoestrogene über die Nahrung oder in isolierter Form aufgenommen werden. Phytoestrogene scheinen eine Reihe von Funktionen im menschl-

chen Körper beeinflussen zu können. Da sie an dieselben Rezeptoren binden wie die körpereigenen Estrogene, allerdings mit wesentlich geringerer Hormonwirkung, könnten sie theoretisch die Kanzerogenese, insbesondere bei Brust- und Prostatakrebs, sowie unter Umständen auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Osteoporose günstig beeinflussen. Der gegenwärtige Kenntnisstand über die Wirkungen der Phytoestrogene wie auch für eine Reihe anderer sekundärer Pflanzenstoffe reicht jedoch noch nicht aus, um Zufuhrempfehlungen für bestimmte einzelne Stoffe geben zu können. Zwar war in Bevölkerungsstudien der Verzehr von Sojaprodukten mit verschiedenen gesundheitlichen Vorteilen verbunden. Insofern wird eine Ernährung, die Sojaprodukte, Getreide, Gemüse und Obst reichlich enthält, empfohlen. Von der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, die sekundäre Pflanzenstoffe in konzentrierter Form enthalten, wird seitens der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Ernährung abgeraten, da nicht bekannt ist, welche sekundären Pflanzenstoffe im einzelnen und in welcher Menge präventiv wirken (D-A-CH, 2000; Großklaus, 2000).

Aufgrund unerwünschter Effekte der Hormonersatztherapie in den Wechseljahren (HRT, hormone replacement therapy) wird teilweise auf Phytoestrogene ausgewichen. Zielgruppe der Isoflavonpräparate sind hauptsächlich Frauen nahe/nach der Menopause, die eine Alternative zur Hormonersatztherapie suchen. Insbesondere sollen vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche („hot flashes“) minimiert werden. Hinweise, dass Japanerinnen seltener an Wechseljahresbeschwerden leiden als Europäerinnen, führten zu der Hypothese, dass der hohe Sojaverzehr in Japan und die damit verbundene lebenslange höhere Aufnahme von Sojaisoflavonen hiermit in Zusammenhang stehen könnte. Ob hier ein kausaler Zusammenhang beschrieben wird oder Sojaverzehr nur ein Marker für gesündere Lebensumstände darstellt, bleibt offen.

Isolierte Isoflavone sind zurzeit Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke, die vor allem für Frauen nahe/nach der Menopause ausgelobt werden. Studien zu der Frage, ob die zusätzliche Zufuhr von isolierten Isoflavonen Wechseljahresbeschwerden lindern könne, kamen jedoch überwiegend zu dem Schluss, dass aufgrund eines starken Placeboeffektes und einer zeitabhängigen Abnahme der menopausalen Beschwerden signifikante und klinisch relevante Effekte ganz überwiegend nicht nachweisbar waren. Placebo-kontrollierte Studien zeigen häufig, dass bereits unter Placebo die vasomotorischen klimakterischen Beschwerden um 30-50 % gebessert werden können. Beim Vergleich zwischen Verum und Placebo bzw. der Kontrolle ergibt sich dann in der überwiegenden Mehrheit der Fälle keine signifikante Überlegenheit der Isoflavongabe. Insgesamt ist die positive Wirkung von isolierten Isoflavonen bei Wechseljahresbeschwerden bisher wissenschaftlich nicht hinreichend gesichert (Davis, 2001; AMB, 2001).

Andererseits konnte in Studien mit Isoflavonen aus Sojabohneneiweiß bzw. fermentierten Sojaeiweißprodukten bereits mit Dosen von 50 mg/Tag und höher, die im oberen Bereich der asiatischen Länder mit hohem Verzehr von Sojabohnen und dort üblichen Soja-Lebensmitteln liegen, ein Einfluss auf die endokrine Funktionslage beim Menschen gezeigt werden: bei menstruierenden Frauen estrogenartige Hemmeffekte auf der Ebene Hypothalamus/Hypophyse mit Verlängerung der Follikelphase des Zyklus (Cassidy et al., 1995; Cassidy et al., 1994), Verlängerung der Menstruation (Watanabe et al., 2000) und bei Frauen in und nach den Wechseljahren Hinweise auf estrogenartige Effekte an der Vaginalschleimhaut (Wilcox et al., 1990).

Untersuchungen zeigten, dass verschiedene Nahrungsergänzungsmittel mit Zusatz von isolierten Isoflavonen eine deutlich unterschiedliche Bioverfügbarkeit der jeweiligen Inhaltsstoffe aufweisen (Setchell et al., 2001). Darüber hinaus scheint Daidzein in isolierter Form eine

höhere Bioverfügbarkeit aufzuweisen als im Rahmen der natürlichen Matrix als Sojamehl (Anupongsanugool et al., 2005). Die genaue Zusammensetzung (Gesamtisoflavongehalt, Isoflavonpektrum, Begleitmatrix) von Nahrungsergänzungsmitteln ist meist nicht bekannt oder standardisiert, so dass nach Auffassung der SKLM (2005; 2006) für jedes Produkt eine Sicherheitsbewertung vorgenommen werden müsste. In Kanada wird der Zusatz von bioaktiven Substanzen zu Lebensmitteln als Novel Foods eingestuft und bedarf einer Zulassung und Prüfung im Einzelfall (Lee, 2006). Nach den Erwägungsgründen Ziffer 8 der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) sollten spezifische Vorschriften über andere Nährstoffe als Vitamine und Mineralstoffe oder über andere Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung, die als Zutaten in Nahrungsergänzungsmitteln Verwendung finden, zu einem späteren Zeitpunkt festgelegt werden, sofern ausreichende und sachgerechte Daten über diese Stoffe vorliegen. Da bis zum Erlass derartiger spezieller Gemeinschaftsvorschriften die nationalen Bestimmungen Anwendung finden können, empfiehlt das BfR als eine weitere mögliche Handlungsoption, diese Stoffe gemäß § 2 Abs. 3 Nr. 1 Satz 2 LFGB den Lebensmittelzusatzstoffen gleichzustellen.

Ausreichende Sicherheitsdaten beim Menschen, insbesondere für die Langzeitgabe, fehlen bisher. Relevante toxikologische Effekte können nicht ausgeschlossen werden, und Hinweise auf ungünstige Wirkungen sind aus bestehenden Studien ableitbar. Vor diesem Hintergrund und wegen der nicht ausreichend belegten Wirksamkeit ist aus Sicht des BfR eine unkritische Produktwerbung wegen der damit verbundenen möglichen Irreführung des Verbrauchers lebensmittelrechtlich problematisch. Je nach Herkunft, Ausgangsmaterial und Herstellung variieren die angebotenen Zubereitungen mit isolierten Isoflavonen erheblich, ebenso der Gesamtgehalt, die Relationen der Isoflavone untereinander und die verwendeten Formen der unterschiedlichen Isoflavone sowie die empfohlenen Tagesdosen, so dass eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Zubereitungen, aber auch eine Vergleichbarkeit von Studien mit nicht genau definierten Isoflavonpräparaten nicht oder nur sehr eingeschränkt gegeben ist (Erdman et al., 2004).

Besonders kritisch zu bewerten sind auch die negativen Wirkungen von Isoflavonen auf die Gebärmutterschleimhaut und das Risiko von Endometriumkarzinomen. Angesichts der aus der Studie von Unfer et al. (2004) abzuleitenden Sicherheitsbedenken können isolierte Sojaisoflavone in der geprüften Dosis (150 mg/Tag) nicht empfohlen werden, zumal eindeutige Nutzenbelege bisher fehlen und die Nebenwirkungen bei Langzeitgabe unkalkulierbar sind (a-t, 2004; a-t, 2001; a-t, 2002; a-t, 2003). Nach Wolters und Hahn „scheint eine orale Dosis von 50 mg Isoflavonen täglich für die Mehrheit der Bevölkerung sicher zu sein“ und es könne aufgrund der Studiendaten davon ausgegangen werden, dass die kurzzeitige Verwendung von Sojaprodukten nicht mit bedeutsamen unerwünschten Wirkungen verbunden wäre. Die Autoren empfehlen jedoch Frauen mit estrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom oder Endometriumkarzinom oder erhöhtem Risiko für diese Erkrankungen, auf eine Einnahme von isolierten Isoflavonen, beispielsweise als Nahrungsergänzungsmittel, zu verzichten (Wolters und Hahn, 2004).

Die Eintrittswahrscheinlichkeit von gesundheitlichen Beeinträchtigungen in der Form, dass bei langfristiger Aufnahme von isoflavonhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder ergänzenden bilanzierten Diäten das Brustkrebsrisiko ansteigt, wird insbesondere in der Risikogruppe von Frauen in den Wechseljahren als hoch eingestuft. Insbesondere müssen Frauen, die Tamoxifen als Medikament zur Vorbeugung von Brustkrebs sowie in der unterstützenden (adjuvanten) wie auch lindernden (palliativen) Therapie von Brustkrebs verwenden, auf dieses erhöhte Risiko hingewiesen werden (De Lemos, 2001; This et al., 2001).

Von Kroll und Mitarbeitern wird die unsichere Datenlage in Bezug auf die Wirkungen isolierter Isoflavone auf den Menschen in der Schlussbetrachtung ihrer Publikation kritisch wie folgt dargelegt: „Was die physiologischen Wirkungen der Isoflavone anbelangt, so werden in einer Flut von Publikationen vor allem positive Effekte herausgestellt. Diese positiven Effekte werden zum einen aus der Tatsache abgeleitet, dass in einer Reihe asiatischer Länder traditionell seit Jahrhunderten Soja-Produkte einen Grundpfeiler der Humanernährung darstellen und dass in diesen Ländern das Risiko für bestimmte Krankheiten (hormonabhängige Krebsarten ... Osteoporose) und menopausale Symptome geringer ist als in den westlichen Industriestaaten. Zum anderen wurden die beschriebenen positiven Wirkungen der Isoflavone in erster Linie auf der Basis von isolierten Verbindungen und zumeist unter Heranziehung von Modellsystemen, allenthalben aus der Interpretation ernährungsepidemiologischer Studien, abgeleitet. Die dabei gewonnenen Resultate gelten in vielen Fällen als Bewertungskriterien für entsprechende Nahrungsergänzungsmittel. Die ebenfalls beschriebenen negativen Auswirkungen, die bei einer vergleichsweise hohen langfristigen Aufnahme von Isoflavonen durch den Verzehr/Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln auftreten können, werden in diesem Zusammenhang überhaupt nicht berücksichtigt. Wie bei den allermeisten sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, so sind auch bei den Isoflavonen physiologisch begründete Wirkoptima nicht bekannt“ (Kroll et al., 2004).

Das britische COT (Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment) identifizierte in seiner Bewertung aus dem Jahre 2003 Personen mit Schilddrüsenunterfunktion und Frauen mit estrogenabhängigen Erkrankungen der Brustdrüse als mögliche Risikogruppen für eine Phytoestrogen-Supplementierung. Das COT kommt dabei zu dem Resultat, dass die vorhandenen Daten für genauere Empfehlungen insgesamt unzureichend sind. Zur Frage der Wirkung isolierter Isoflavone auf Sojabasis bei Menopausenbeschwerden heißt es: "Studies examining the effect of soy-based products or isoflavones to relieve menopausal symptoms are inconclusive. Some studies have suggested that soy may be beneficial, especially if basal intake is low, or the vasomotor symptoms severe, but the data are equivocal, as positive results are often not statistically significant and strong placebo responses are observed" (COT, 2003).

In der umfassenden Metaanalyse von Trock und Mitarbeitern (2006) über einen etwaigen inversen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Soja-Lebensmitteln und dem Brustkrebsrisiko schlussfolgern die Autoren, dass es aufgrund der bestehenden Unsicherheiten und tierexperimentellen Befunde über mögliche gesundheitlich nachteilige Wirkungen von Sojabestandteilen verfrüht ist, Empfehlungen für hochdosierte Isoflavonpräparate zur Prävention von Brustkrebs zu geben (Trock et al., 2006).

Angesichts der Schwierigkeit, tierexperimentelle Daten auf den Menschen zu übertragen und dem Problem, dass klinische Studien nur sehr eingeschränkt vorliegen und in ihren Aussagen inkonsistent sind, ist eine abschließende Beurteilung des Effektes von Isoflavonen auf die weibliche Brust, insbesondere in Bezug auf das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit erhöhtem Risiko bzw. auf die Überlebenszeit von Brustkrebspatientinnen derzeit nicht möglich (Messina et al., 2006, Rice und Whitehead, 2006). Bisherige Daten aus prospektiven Studien zur erhöhten Aufnahme von Isoflavon-haltigen Lebensmitteln zeigen keine Erniedrigung der Brustkrebsrate bzw. werden mögliche günstige Tendenzen nur unter Vorbehalt und Einschränkungen interpretiert und als vorläufig angesehen (Trock et al., 2006). Die vorliegenden Daten erlauben aber den Schluss, dass Isoflavone – insbesondere in hoher Dosierung - einen estrogenen Stimulus auf das Brustdrüsengewebe von Frauen ausüben können und damit verbunden ein Wachstumsstimulus auf prä-maligne bzw. Tumorzellen durch die Einnahme erhöhter Mengen an Isoflavonpräparaten nicht ausgeschlossen werden kann (SKLM, 2006). Die SKLM kommt bei ihrer Beurteilung zu der Schlussfolgerung, dass die Unbedenk-

lichkeit von Isoflavonpräparaten auf Soja- und Rotkleebasis als Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke aus der traditionellen Verwendung von Sojalebensmitteln nicht hergeleitet werden kann (SKLM, 2006). Nach ihrer Auffassung ist „das Potential von Isoflavonen in solchen Produkten zur Auslösung gesundheitlich nachteiliger Wirkungen und die Dosisabhängigkeit solcher Wirkungen derzeit nur unzulänglich untersucht.“ Besonders problematisch ist nach Ansicht der SKLM, dass „postmenopausale Frauen (Frauen in und nach den Wechseljahren), die die Hauptzielgruppe der Präparate ausmachen, auch eine besondere Risikogruppe für unerwünschte Wirkungen darstellen.“ Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage ist „nicht auszuschließen, dass für diese Gruppe bereits ohnehin bestehende Risiken einer gesteigerten Entwicklung präkanzerogener Veränderungen der Brust bzw. der Ausbildung einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion weiter erhöht werden“ (SKLM, 2006).

4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Aus ernährungsmedizinischer Sicht sind die behaupteten positiven Wirkungen von Isoflavonen bei Wechseljahresbeschwerden nach derzeitigem Stand des Wissens wissenschaftlich nicht hinreichend gesichert. Unter Berücksichtigung der besonderen Empfindlichkeit der Verbrauchergruppe der Frauen in und nach den Wechseljahren ist die Sicherheit von Produkten mit isolierten Isoflavonen auf Soja- und Rotkleebasis nicht ausreichend belegt. In diesem Zusammenhang sind etwaige unerwünschte kanzerogene und goitrogene (kropfbildende) Effekte sowie sonstige unerwünschte Wirkungen auf den Hormonhaushalt von besonderer Bedeutung. Da gesundheitliche Risiken derartiger Nahrungsergänzungsmittel und ergänzender balanzierter Diäten für Frauen in und nach den Wechseljahren bei geringer Wahrscheinlichkeit möglich sind, besteht aus Sicht des BfR Handlungsbedarf, zum Beispiel die verstärkte Aufklärung von Frauen mit Brustkrebs oder einer Veranlagung dafür.

4 Referenzen

Adlercreutz H (1990): Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 50: 3-23.

Adlercreutz H, Fotsis T, Lampe J, Wahala K, Makela T, Brunow G, Hase T (1993): Quantitative determination of lignans and isoflavonoids in plasma of omnivorous and vegetarian women by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 215:5-18.

Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rieu D, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D. (2006): ESPGHAN Committee on Nutrition: Soy protein infant formulae and follow-on formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42(4): 352-356.

Allred CD, Allred KF, Ju YH, Goepfing TS, Doerge DR, Helferich WG (2004): Soy processes influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors. *Carcinogenesis*, Vol 25, No 9, pp 1649-1657.

AMB, Der Arzneimittelbrief (2001): Behandlung postmenopausaler Symptome mit Phyto-Östrogenen? *AMB* 2001, 35: 78.

Anupongsanugool E, Teekachunhatean S, Rojanasthien N, Pongsatha S, Sangdee C (2005): Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women. *BMC Clinical Pharmacology* 5:2, <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/5/2>.

- a-t, arznei-telegramm (2001): Phytoöstrogene nach den Wechseljahren? 32 (11): 110-111.
- a-t, arznei-telegramm (2002): Phytoöstrogene und Endometriumkarzinom. 33 (8): 87-88.
- a-t, arznei-telegramm (2003): Hitzewallungen nach den Wechseljahren - Phytoöstrogene aus Rotklee nicht besser als Placebo. 34 (9): 87.
- a-t, arznei-telegramm (2004): Einfluss von Phytoöstrogenen auf das Endometrium. 35 (10): 115-116.
- AVP - Arzneiversorgung in der Praxis (2003): Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Hormontherapie im Klimakterium, 1. Auflage 2003.
- Barnes S, Grubbs C, Setchell KD, Carlson J (1990): Soybeans inhibit mammary tumors in models of breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 347: 239-253.
- Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A (2003) Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 84: 259-268.
- Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002). Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 57: 741-746.
- Bock K, Duda V, Albert U-S, Schulz K-D (2004): Hormonale Einflüsse auf die mammographische Gewebisdichte. *Der Gynäkologe* 35: 1087-1093.
- Böhles HJ, Fusch C, Henker J, Koletzko B, Kersting M, Maaser RG, Manz F, Pohlandt F, Przyrembel H, Brägger C, Baehler P, Baenziger O, Belli D, Deleze G, Furlano R, Laimbacher J, Roulet M, Spalinger J, Studer P (2006): Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie: Zur Verwendung von Säuglingsnahrungen aus Sojaweißbasis. *Monatsschr Kinderheilkunde* 154: 913-916.
- Cassidy A (2005): Dietary phyto-oestrogens: molecular mechanisms, bioavailability and importance to menopausal health. *Nutrition Research Reviews* 18: 183-201.
- Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR (1994): Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 60: 333-340.
- Cassidy A, Bingham S, Setchell K (1995): Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products. *Br J Nutr* 74: 587-601.
- Cassidy A, Brown JE, Hawdon A, Faughnan MS, King LJ, Millward J, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Setchell KDR (2006): Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. *J Nutr* 136: 45-51.
- COT - Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (2003): Phytoestrogens and Health. The Food Standards Agency, London, UK, http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/COTwg/wg_phyto/
- D-A-CH (2000): DGE - Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., Umschau Braus, Frankfurt a.M., S. 218-221.
- Dampier K, Hudson EA, Howells LM, Manson MM, Walker RA, Gescher A (2001): Differences between human breast cell lines in susceptibility towards growth inhibition by genistein. *Br J Cancer* 85: 618-624.

- Davis SR (2001): Phytoestrogen therapy for menopausal symptoms? There's no good evidence that it's any better than placebo. *Br Med J* 323: 354-355.
- Dees C, Foster JS, Ahamed S, Wimalasena J (1997): Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. *Environ Health Perspect.* 105 Suppl 3: 633-636.
- De Lemos ML (2001): Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother*, 35: 1118-1121.
- DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (08.07.2003): Aspekte potentiell nachteiliger Wirkungen von Polyphenolen/Flavonoiden zur Verwendung in isolierter oder angereicherter Form.
- Divi RL, Chang HC, Doerge DR (1997): Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*, 54:1087-1096.
- Doerge DR, Sheehan DM (2002): Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect*, 110 (Suppl 3): 349-353.
- Ebmeier CC, Anderson RJ (2004): Human thyroid phenol sulfotransferase enzymes 1A1 and 1A3: activities in normal and diseased thyroid glands, and inhibition by thyroid hormones and phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:5597-5605.
- EFSA (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic food for labelling purposes. Adopted on 19 February 2004. *EFSA Journal* 32: 1-197.
- Erdman JW Jr, Badger TM, Lampe JW, Setchell KDR, Messina M (2004): Not All Soy Products Are Created Equal: Caution Needed in Interpretation of Research Results. *The Journal of Nutrition*, 134 (Supplement): 1229S-1233S.
- Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR (1995) Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res.* 49: 9-19.
- Funahashi H, Imai T, Mase T, Sekiya M, Yokoi K, Hayashi H, Shibata A, Hayashi T, Nishikawa M, Suda N, Hibi Y, Mizuno Y, Tsukamura K, Hayakawa A, Tanuma S (2001) Seaweed prevents breast cancer? *Jpn J Cancer Res.* 92: 483-487.
- Funahashi H, Imai T, Tanaka Y, Tsukamura K, Hayakawa Y, Kikumori T, Mase T, Itoh T, Nishikawa M, Hayashi H, Shibata A, Hibi Y, Takahashi M, Narita T (1999) Wakame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats. *Jpn J Cancer Res.* 90: 922-927.
- Gee JM, Noteborn HP, Polley AC, Johnson IT (2000): Increased induction of aberrant crypt foci by 1,2-dimethylhydrazine in rats fed diets containing purified Genistein or genistein-rich soya protein. *Carcinogenesis* 21: 2255-2259.
- Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP (1993) Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg.* 36: 453-460.
- Gotoh T, Yamada K, Yin H, Ito A, Kataoka T, Dohi K (1998): Chemoprevention of N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary carcinogenesis by soy foods or biachanin A. *Jpn J Cancer Res* 89: 137-142.
- Green NS, Foss TR, Kelly JW (2005): Genistein, a natural product from soy, is a potent inhibitor of transthyretin amyloidosis. *PNAS* 102:14545-14550.
- Großklaus R (2000): Sekundäre Pflanzenstoffe – Was ist beim Menschen wissenschaftlich hinreichend gesichert? *Aktuel Ernähr Med* 25: 227-237.

- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC (2002): Production and Actions of Estrogens. *N Engl J Med*, Vol 346, No 5, January 31, pp 340-352.
- Hakkak R, Korourian S, Shellnutt SR, Lensing S, Ronis MJ, Badger TM (2000): Diets containing whey proteins or soy protein isolate protect against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in female rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 9: 113-117.
- Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundred NJ (1999): Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4017-4024.
- Harris DM, Besselink E, Henning SM, Go VLW, Heber D (2005): Phytoestrogens Induce Differential Estrogen Receptor Alpha- or Beta-Mediated Responses in Transfected Breast Cancer Cells. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood), Sep, 230 (8): 558-568.
- Head RJ, Record IR, King RA (1996): Functional foods: approaches to definition and substantiation. *Nutr Rev* 54: S17-S20.
- Hilakivi-Clarke L, Cho E, Onojafe I, Raygada M, Clarke R (1999): Maternal exposure to genistein during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis in female rat offspring. *Oncol Rep* 6: 1089-1095.
- Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG (1998): Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 58: 3833-3838.
- Hsu JT, Hung HC, Chen CJ, Hsu WL, Ying C (1999): Effects of the dietary phytoestrogen biochanin A on cell growth in the mammary carcinoma cell line MCF-7. *J Nutr Biochem* 10: 510-517.
- Huntley AL, Ernst E (2004): Soy for the treatment of perimenopausal symptoms - a systematic review. *Maturitas* 47: 1-9.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al. (2005): Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 7th ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty: pg 1151-1157 Soy, pg 1060-1062 Red clover.
- Joannou GE, Kelly GE, Reeder AY, Waring M, Nelson C (1995): A urinary profile study of dietary phytoestrogens. The identification and mode of metabolism of new isoflavonoids. *J Steroid Biochem Molec Biol* 54: 167-184.
- Johnson EB, Muto MG, Yanushpolsky EH, Mutter GL (2001) Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 98: 947-950.
- Ju YH, Allred KF, Allred CD, Helferich WG (2006) Genistein stimulates growth of breast cancer cells in a novel, postmenopausal animal model, with low plasma Estradiol concentrations. *Carcinogenesis*, 27: 1292-1299.
- Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG (2002) Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer Res*, 62: 2474-2477.
- Ju YH, Allred CD, Allred KF, Kargo KL, Doerge DR, Helferich WG (2001): Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J Nutr* 131: 2957-2962.
- King RA, Bursill DB (1998): Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *Am J Clin Nutr*. 67: 867-872.

- Kleine-Tebbe J, Wangorsch A, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S (2002). Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1 - related PR-10 protein in soybean, SAM 22. *J Allergy Clin Immunol* 110: 797-804.
- Knight DC, Eden JA (1996): A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 87: 897-904.
- Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ (2004): Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 104: 824-836.
- Kroll J, Ranters H, Rawel H, Rohn S (2004): Isoflavone als Bestandteile pflanzlicher Lebensmittel. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 100: 211-224.
- Kulling SE, Watzl B (2003): Phytoöstrogene. *Ernährungs-Umschau* 50: 234-239.
- Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, Wang J, Mentor-Marcel R, Elgavish A (2002): Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr*, 132: 552S-558S.
- Lee N (2006) Phytoestrogens as bioactive ingredients in functional food: Canadian Regulatory update. *Journal of AOAC International* 89: 1135-1137.
- Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T, Alvarez K, McKimmey C, Liu N, Thor A (2005): Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Research*, 65: 879-86.
- Lu LJW, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M (2000): Decreased Ovarian Hormones during a Soya Diet: Implications for Breast Cancer Prevention. *Cancer Research* 60: 4112-4121.
- Martinez ME, Thomson CA, Smith-Warner SA (2006) Soy and breast cancer: the controversy continues. *J Natl Cancer Inst.* 98: 430-431.
- McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M et al. (1998): Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 68 (Suppl.): 1431S-1436S.
- Messina M (1995): Isoflavone intakes by Japanese were overestimated. *Am J Clin Nutr* 62: 645.
- Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW (2006): Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 98: 1275-1284.
- Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK (2004): Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterisation of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 113: 148-154.
- Morton MS, Wilcox G, Wahlquist ML, Griffiths K (1994): Determination of lignans and isoflavonoids in human female plasma following dietary supplementation. *J Endocrinol* 142: 251-259.
- Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BAJ (2002): Phytoestrogen Concentrations in Serum from Japanese Men and Women over Forty Years of Age. *Journal of Nutrition* 132: 3168-3171.
- Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H (2003): Soy Isoflavones: A Safety Review. *Nutrition Reviews* 61: 1-33.

Nakagawa H, Yamamoto D, Kiyozuka Y, Tsuta K, Uemura Y, Hioki K, Tsutsui Y, Tsubura A (2000): Effects of genistein and synergistic action in combination with eicosapentaenoic acid on the growth of breast cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol.* 126: 448-454.

NAMS, The North American Menopause Society (2004): Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 11: 11-33.

NAMS, The North American Menopause Society (2000): The role of isoflavones in menopausal health. Consensus Opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 7: 215-229.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L (2006): Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes - Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 295: 2057-2071.

Osoki AL, Kennelly EJ (2003): Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 17: 845-869.

Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L (1996) Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and post-menopausal women. *Cancer Epidemiol, Biomark Prevent* 5: 785-794.

Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J (1999): Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 83: 18-29.

Power KA, Saarinen NM, Chen JM, Thompson LU (2006): Mammalian lignans enterolactone and enterodiol, alone and in combination with the isoflavone genistein, do not promote the growth of MCF-7 xenografts in ovariectomized athymic nude mice. *Int J Cancer*, 118: 1316-1320.

Przyrembel H (1998): Natürliche Pflanzeninhaltsstoffe mit Wirkung auf das Hormonsystem. *Bundesgesundheitsblatt* 8/98: 335-350.

Radović B, Mentrup M, Köhrle J (2006): Genistein and other soy isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Nutr* 95: 1171-1176.

Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wähälä K, Williamson G, Cassidy A (2003): Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr* 89 (5 S1): S45-S58.

Rice S, Whitehead SA (2006): Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? *Endocrine-Related Cancer* 13: 995-1015.

Saarinen NM, Power K, Chen J, Thompson LU (2006): Flaxseed attenuates the tumor growth stimulating effect of soy protein in ovariectomized athymic mice with MCF-7 human breast cancer xenografts. *Int J Cancer* 119: 925-931.

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M (2006): AHA Science Advisory: Soy Protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health - An American Heart Association Science Advisory for Professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 113: 1034-1044.

Santell RC, Kieu N, Helferich WG (2000): Genistein inhibits growth of estrogen-independent human breast cancer cells in culture but not in athymic mice. *J Nutr.* 130: 1665-1669.

Sathyamoorthy N, Wang TT, Phang JM (1994): Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. *Cancer Res.* 54: 957-961.

Sathyamoorthy N, Wang TT (1997): Differential effects of dietary phytoestrogens Daidzein and equol on human breast cancer MCF-7 cells. *Eur J Cancer* 33: 2384-2389.

- Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE (1998): Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 68: 1453S-1461S.
- Setchell KDR, Cassidy A (1999): Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 129: 758S-767S.
- Setchell KDR, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe BE, Brashear WT, Kirschner AS, Cassidy A, Heubi JE (2001): Bioavailability of Pure Isoflavones in Healthy Humans and Analysis of Commercial Soy Isoflavone Supplements. *J Nutr* 131 (4 suppl): 1362S-1375S.
- Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA (2000): Dose response in double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 105: 582-586.
- SKLM (2006): DFG – Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln. Isoflavone als Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke. Endfassung vom 10. November 2006
- SKLM (2005): Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (Hrsg.), Lebensmittel und Gesundheit II, Sammlung der Beschlüsse und Stellungnahmen 1997-2004, Mitteilung 7, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim.
- Smyth PP (2003) The thyroid, iodine and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 5: 235-238.
- Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, Stallings VA, Drulis JM, Nelson SE, Hanson SA (2001): Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA* 286: 807-814.
- Süß A, Rytter M, Sticherling M, Simon JC (2005). Anaphylaktische Reaktion auf ein Sojage-tränk bei drei Patienten mit Birkenpollenallergie. *JDDG* 3: 895-897.
- Tew BY, Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S (1996): A diet high in wheat fiber decreases the bioavailability of soybean isoflavones in a single meal fed to women. *J Nutr* 126: 871-877.
- This P, De La Rochefordiere A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H; Breast Cancer Group of the Institut Curie (2001): Phytoestrogens after breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 8: 129-134.
- Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR (2003): Phytoestrogen Supplements for the Treatment of Hot Flashes: The Isoflavone Clover Extract (ICE) Study - A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 290: 207-214.
- Tice JA, Grady D (2006): Alternatives to Estrogen for Treatment of Hot Flashes - Are they Effective and Safe? *JAMA* 295: 2076-2078.
- Trock BJ, Butler W, Clarke R, Hilakivi-Clarke L (2000): Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Nutr* 130: 690S-691S.
- Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R (2006): Meta-Analysis of Soy Intake and Breast Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute* 98: 459-471.
- Turken O, Narln Y, DemIrbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemlr EG, Yaylacl M, Ozturk A (2003) Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res.* 5: R110-113.

- Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC (2004): Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility* 82: 145-148.
- Venturi S (2001) Is there a role for iodine in breast diseases? *Breast*. 10: 379-382.
- Wang C, Kurzer MS (1997): Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 28: 236-247.
- Wang HJ, Murphy PA (1994): Isoflavone content in commercial soybean foods. *J Agric Food Chem* 42: 1666-1673.
- Watanabe S, Terashima K, Sato Y, Arai S, Eboshida A (2000): Effects of isoflavone supplement on healthy women. *Biofactors* 12: 233-241.
- Whitten PL, Lewis C, Russell E, Naftolin F (1995) Potential adverse effects of phytoestrogens. *J Nutr.* 125 (3 Suppl): 771S-776S.
- Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G (1990): Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Br Med J* 301: 905-906.
- Winter J, Moore LH, Dowell Jr VR, Bokkenheuser VD (1989): C-Ring cleavage of flavonoids by human intestinal bacteria. *Appl Environ Microbiol* 55: 1203-1208.
- Wolters M, Hahn A (2004): Sojaisoflavone - ein Therapeutikum gegen menopausale Beschwerden? *Wien Med Wochenschr* 154: 334-341.
- Wu Q, Wang M, Simon JE (2003): Determination of isoflavones in red clover and related species by high-performance liquid chromatography combined with ultraviolet and mass spectrometric detection. *J Chromatogr A* 1016:195-209.
- Wuttke W, Jarry H, Westphalen S, Christoffel V, Gorkow C, Seidlová-Wuttke (2002): Phytoöstrogene - eine Alternative zur Standardhormonersatztherapie? *Der Gynäkologe* 10, 35: 1007-1020.
- Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S (1995): Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in woman. *J Nutr* 125: 2307-2315.
- Zaizen Y, Higuchi Y, Matsuo N, Shirabe K, Tokuda H, Takeshita M (2000): Antitumor effects of soybean hypocotyls and soybeans on the mammary tumor induction by N-methyl-n-nitrosourea in F344 rats. *Anticancer Res.* 20: 1439-1444.
- Zava DT, Duwe G (1997): Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 27: 31-40.