

Säuglingsnahrung aus Sojaprotein ist kein Ersatz für Kuhmilchprodukte

Stellungnahme Nr. 043/2007 des BfR vom 21. Mai 2007

Produkte auf der Basis von Sojabohneneiweiß werden im Handel als Alternative zu tierischen Proteinen (Eiweiß) angeboten. Vegetarier und Verbraucher, die von den gesundheitsfördernden Wirkungen von Soja profitieren wollen, greifen ebenso wie Verbraucher mit einer Kuhmilchunverträglichkeit gerne auf Sojaprodukte zurück. Was für Erwachsene eine gute Alternative sein kann, muss deshalb aber noch nicht für Säuglinge geeignet sein.

Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen auf Basis von Sojabohneneiweiß sind Lebensmittel für die besondere Ernährung von Säuglingen und unterliegen als diätetische Lebensmittel spezifischen Vorschriften. Im Gegensatz dazu sind Sojagetränke („Sojadinks“) keine Säuglingsnahrungen, sondern Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs. Als solche sind sie nicht speziell auf die Bedürfnisse von Säuglingen zugeschnitten und für diese auch nicht geeignet. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nimmt im Folgenden zu Fragen der Gabe von Säuglingsanfangsnahrungen und Folgenahrungen auf Sojabasis als Ersatz für Kuhmilchbasierte Säuglingsnahrung Stellung:

Sojabohnen enthalten natürlicherweise in relativ hohen Konzentrationen Isoflavone. Diese Pflanzeninhaltsstoffe ähneln in ihrer chemischen Struktur dem weiblichen Hormon Östrogen. Bei Versuchstieren gab es Hinweise, dass sich eine hohe Isoflavon-Zufuhr auf die Entwicklung der Fortpflanzungsorgane, auf das Immunsystem und die Schilddrüse auswirkt. Beim Menschen wurden östrogene Effekte oder nachteilige Wirkungen auf die Entwicklung der Geschlechtsorgane und die Fruchtbarkeit bisher nicht nachgewiesen.

Wie sich eine erhöhte Zufuhr an Isoflavonen bei Säuglingen langfristig auswirkt, ist nicht abschließend geklärt. Aus Vorsorgegründen schließt sich das BfR, solange keine weiteren Daten vorliegen, der Empfehlung der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin an. Danach sind Säuglingsnahrungen aus Sojaprotein kein Ersatz für Kuhmilchprodukte. Nicht oder nicht voll gestillte Säuglinge sollten sie nur in begründeten Ausnahmefällen und nach ärztlicher Empfehlung regelmäßig bekommen. Sojanahrung für Säuglinge ist nicht für die Ernährung gesunder Säuglinge gedacht.

Medizinische Gründe, Säuglinge mit sojabasierter Säuglingsnahrung zu füttern sind zum Beispiel die seltenen Fälle von angeborenem vererbtem Laktasemangel und die ebenfalls seltene Galaktosämie. Dabei handelt es sich um Stoffwechselstörungen, denen bestimmte Enzymdefekte zugrunde liegen und in deren Folge der Körper Laktose (Milchzucker) bzw. den Zucker Galaktose nicht verwerten kann. Dies führt unbehandelt zu Durchfällen, Gedeih- und schweren Entwicklungsstörungen. Eine Milchzuckerunverträglichkeit (Laktoseintoleranz) – ob genetisch bedingt oder aufgrund vorübergehender akuter Magen-Darm-Erkrankungen – ist in der Regel kein Grund für die Verwendung laktosefreier Säuglingsnahrung aus Soja. Auch bei Säuglingen mit Kuhmilchallergie empfiehlt die Ernährungskommission für den Behandlungsbeginn keine Sojanahrung. Gegebenenfalls können speziell aufbereitete Eiweißhydrolysate verwendet werden. Sojaprotein selbst kann allergische Reaktionen auslösen und beugt allergischen Erkrankungen nicht etwa vor.

1 Gegenstand der Bewertung

In einer Übersichtsarbeit von Kulling und Watzl (Ernährungs-Umschau 50, 2003: 234-239) und auch in verschiedenen anderen wissenschaftlichen Publikationen werden sowohl gesundheitsfördernde Wirkungen von Sojaisoflavonen, als auch unerwünschte Wirkungen dis-

kutiert, die in verschiedenen Tierversuchen und *In-vitro*-Untersuchungen beobachtet wurden, u. a. auch mögliche estrogene Wirkungen, Effekte auf Tumorzellen sowie Effekte auf die Schilddrüse und das Immunsystem. In diesem Zusammenhang wurde anlässlich des 4. BfR-Forums Verbraucherschutz „Pflanzliche Stoffe – Gesund und giftig zugleich“ am 5. und 6. Juli 2007 in Berlin die Frage aufgeworfen, inwieweit sich bei der Verwendung von Säuglingsnahrung auf Basis von Sojabohneneiweiß, insbesondere aufgrund des Isoflavongehalts und der damit etwaig verbundenen und noch nicht geklärten Langzeitwirkungen, Beschränkungen ergeben könnten. Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zu der Gabe von Säuglingsanfangsnahrungen und Folgenahrungen auf Basis von Sojabohneneiweiß als Ersatz für Produkte auf Basis von Kuhmilch Stellung genommen.

2 Ergebnis

Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen auf Basis von Sojabohneneiweiß sind Lebensmittel für die besondere Ernährung von Säuglingen und unterliegen als diätetische Lebensmittel spezifischen Vorschriften (Richtlinie 1999/21/EG; Richtlinie 2006/141/EG). Sie sind aus gesundheitlicher Sicht kein Ersatz für Kuhmilchprodukte. Nicht oder nicht voll gestillte Säuglinge sollten sie aus Vorsorgegründen nur in begründeten Ausnahmefällen und nach ärztlicher Empfehlung regelmäßig bekommen. Sojanahrung für Säuglinge ist nicht für die Ernährung gesunder Säuglinge gedacht. Wie sich eine erhöhte Zufuhr an Isoflavonen bei Säuglingen auswirkt, insbesondere im Hinblick auf etwaige Langzeiteffekte, ist nicht abschließend geklärt.

Im Gegensatz dazu sind Sojagetränke („Sojadrinks“) keine Säuglingsnahrungen, sondern Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs. Als solche sind sie nicht speziell auf die Bedürfnisse von Säuglingen abgestimmt und für diese auch nicht geeignet.

3 Wissenschaftliche Erkenntnisse zu estrogenen Wirkungen von Isoflavonen in Säuglingsnahrung auf Basis von Sojabohneneiweiß

Obwohl Säuglinge, die mit Anfangsnahrung auf der Basis von Sojaeiweiß gefüttert werden, höhere Dosen an Isoflavonen aufnehmen und entsprechend höhere Plasmaspiegel aufweisen, als mit Nahrungen auf Kuhmilchbasis ernährte oder gestillte Säuglinge, wurden estrogene Effekte oder konkrete Wirkungen auf die Entwicklung der Geschlechtsorgane und der Fertilität im Erwachsenenalter beim Menschen im Gegensatz zu tierexperimentellen bzw. *in-vitro*-Studien bisher nicht beschrieben (Chen und Rogan, 2004; Merritt und Jenks, 2004; Minniello et al., 2003; Murphy et al., 1997; Setchell et al., 1997 und 1998; Jefferson et al., 2006 und 2007).

In einer Studie in Puerto Rico der Jahre 1978-1982 sollte die Ursache für das Auftreten vorzeitiger Brustentwicklung bei Mädchen untersucht werden, nachdem in der Bevölkerung eine Zunahme dieser Anomalie aufgefallen war (Freni-Titulaer et al., 1986). Von den Autoren wurden verschiedene Einflussfaktoren als mögliche Ursachen identifiziert, neben anderen Faktoren ein fraglicher Zusammenhang dieser Beobachtung mit dem Verzehr von Säuglingsnahrung auf Basis von Sojaeiweiß, was für eine bestimmte Altersgruppe statistisch gezeigt werden konnte. Die Autoren wiesen jedoch einschränkend darauf hin, dass mehr als die Hälfte der Mädchen mit vorzeitiger Brustentwicklung gar keinem der genannten statistisch positiv assoziierten Einflussfaktoren ausgesetzt war. Sie schlossen daraus, dass eine Vielzahl von Umwelt- und familiären Faktoren für die frühzeitige Brustentwicklung verantwortlich gewesen sein konnte (Freni-Titulaer et al., 1986). Die Studie weist einige Schwächen im Design auf und wurde durch andere Beobachtungen nicht bestätigt.

4 Wissenschaftliche Erkenntnisse zu Effekten auf die Schilddrüsenhormonsynthese von Isoflavonen in Säuglingsnahrung auf Basis von Sojabohneneiweiß

Die Isoflavone Genistein und Daidzein können in der Zellkultur in Konzentrationen von 250-2700 µg/L die Schilddrüsenperoxidase hemmen und damit die Schilddrüsenhormonsynthese beeinträchtigen. In Gegenwart von ausreichenden Mengen an Jod ist dieser Effekt reversibel. Seit Sojasäuglingsnahrungen mit Jod angereichert sind, wird dieser strumafördernde Effekt nicht mehr beobachtet. Allerdings benötigen Säuglinge mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion, die Sojanahrungen erhalten, höhere Thyroxindosen, und es dauert längere Zeit, bis sich die TSH-Spiegel normalisieren (Chorazy et al., 1995; Conrad et al., 2004; Divi et al., 1997; Fort et al., 1990; Jabbar et al., 1997).

5 Wissenschaftliche Erkenntnisse zu anderen Effekten von Isoflavonen in Säuglingsnahrung auf Basis von Sojabohneneiweiß

Isoflavone zeigen in hohen Dosen in Tierversuchen und in hoher Konzentration in *in-vitro*-Studien neben krebshemmenden auch potenziell krebswachstumsfördernde Wirkungen (Badger et al., 2002; Newbold et al., 2001; Yellayi et al., 2002; Kulling und Watzl, 2003; Van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al. 2007). Bei Frauen, die als Säuglinge mit einer Anfangsnahrung auf Sojabasis gefüttert waren, konnten dagegen keine Assoziationen des Sojaisoflavonverzehr mit Krebserkrankungen nachgewiesen werden (Strom et al., 2001). Frühe epidemiologische Studien haben im Gegenteil gezeigt, dass hormonabhängige Krebsformen, wie die der Brust und der Prostata, bei Personen, die viel Soja verzehren, seltener vorkommen (Dunn, 1975; Smith, 1956). Allerdings kam das britische Komitee für Toxikologie (CoT, 2003) nach Auswertung auch neuer Daten zu dem Schluss, dass Sojaprodukte weder günstige noch ungünstige Wirkungen auf die Entwicklung von Brustkrebs zeigen und dass der schützende Effekt auf die Entwicklung von Prostatakrebs bei Tieren größer ist als bei Menschen. Beweise dafür, dass Sojaprodukte vor Dickdarmkrebs schützen, liegen nicht vor.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tier auf den Menschen wird dadurch erschwert, dass die in Tierstudien verwendeten Tiere einen anderen Isoflavon-Stoffwechsel aufweisen als Menschen (z.B. bilden sie mehr bzw. andere hormonell aktive Metaboliten). Die Verabreichung erfolgte teilweise in isolierter Form und/oder nicht über die Nahrung. In Experimenten mit Zellkulturen werden dagegen meist Aglukone der Isoflavone verwendet, obwohl im menschlichen Blut die Isoflavone regelmäßig als Glykoside vorliegen.

In frühen Berichten, die eine Ernährung von Säuglingen mit Nahrungen auf Sojabasis mit der auf Kuhmilchbasis verglichen, wurde auf Befunde hingewiesen, wonach das Immunsystem bei den Säuglingen, die Sojanahrungen erhielten, schlechter ausgebildet sein könnte, als das der Säuglinge, die Kuhmilchprodukte erhielten (Zoppi et al., 1982). Allerdings wurden damals die Nahrungen noch aus Sojamehl hergestellt, während heutzutage nur hochgereinigtes Sojaeiweißisolat für die Herstellung von Säuglingsnahrungen verwendet werden darf (Lasekan et al., 1999; SCF, 2003).

Die Autoren von jüngeren Studien kamen daher auch zu dem Schluss, dass Säuglinge, die mit Sojanahrung gefüttert worden waren, im Alter von einem Jahr gemessen an ihrer Reaktion auf die üblichen Impfungen ein normal entwickeltes Immunsystem aufwiesen (Ostrom et al., 2002). Kuhmilcheiweiß und Sojaeiweiß haben sich überdies als vergleichbar allergen erwiesen (May et al., 1982).

Die auf Grund der estrogenartigen Wirkungen von Isoflavonen theoretisch möglichen Effekte auf die Entwicklung der Fertilität und Reproduktion von mit Sojanahrung ernährten Säuglin-

gen wurden nicht beobachtet (Borgert et al., 2003). 248 Erwachsenen im Alter von 20-34 Jahren, die als Säuglinge mit Sojanahrung gefüttert worden waren, wurden nachuntersucht und die Ergebnisse mit denen von 563 Erwachsenen verglichen, die kuhmilcheiweißhaltige Nahrung erhalten hatten. Es wurden keine Unterschiede bei den Körpermaßen, bei Schilddrüsen- und anderen endokrinologischen Erkrankungen, dem Pubertätsverlauf, der Fertilität, bei Krebserkrankungen, Geschlechtsorientierung und Fehlbildungsrate der eigenen Kinder nachgewiesen. Frauen aus der „Sojagruppe“ wiesen lediglich eine um 0,37 Tage längere Dauer der Monatsblutung und stärkere Menstruationsbeschwerden sowie einen häufigeren Gebrauch an Medikamenten gegen Asthma und allergischen Krankheiten auf (Strom et al., 2001). Die Autoren wiesen einschränkend darauf hin, dass angesichts der Vielzahl durchgeführter statistischer Tests errechnete Signifikanzen zu einzelnen Zielkriterien mit Vorsicht zu interpretieren sind. Diese Nachbeobachtung nach 20 bis 34 Jahren erlaubt noch keine abschließende Beurteilung über Effekte auf die Gesundheit durch Fütterung von Sojaweißnahrung im frühen Säuglingsalter.

Hoey et al. (2004) haben beschrieben, dass Säuglinge, die Sojanahrung erhalten, eine andere bakterielle Darmflora aufweisen als Säuglinge, die Kuhmilchnahrung erhalten (weniger Bifidobakterien, Bakteroides und Clostridien). Die Bedeutung dieser Befunde ist bisher unklar.

Es wurde von verschiedenen Organisationen und Autoren immer wieder betont, dass Säuglinge durch die Ernährung mit Sojanahrung mit relativ hohen Isoflavonmengen belastet werden. Diese führen zu Blutspiegeln, die im Tierversuch zu unerwünschten Effekten auf die Reproduktionsorgane, nicht aber zu eingeschränkter Fertilität geführt haben und dass daher Vorsicht bei der Verwendung von Sojanahrungen geboten ist, obwohl vergleichbare Effekte beim Menschen nicht beobachtet wurden (Agostoni et al., 2006; Bocquet et al., 2001; Chen und Rogan, 2004; Miniello et al., 2003; Ernährungskommission, 2006; Merrit und Jenks, 2004; Robertson, 1995).

Im Rahmen des National Toxicology Program der USA hat das „Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction“ (CERHR) im Jahre 2006 einen umfangreichen Expertenbericht über Säuglingsnahrungen auf Sojaweißbasis veröffentlicht, der die gesamte zur Verfügung stehende Literatur über Studien sowohl an Tieren als auch an Menschen zusammenfasst und bewertet. Auch dieser Bericht kommt zu dem Schluss, dass die Daten von Tier und Mensch unzureichend sind, um die Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie von Sojasäuglingsnahrungen zu bestimmen. Insbesondere die Studien am Menschen wären schlecht geplant, unzureichend beschrieben oder hätten ungenügende Fallzahlen. Es wird auf die oben zitierte Studie von Strom et al. (2001) verwiesen, die nach etwa 30 Jahren keine bedeutsame unerwünschte Wirkungen beschrieben hat. Es wird auch auf die oben erwähnte Studie von Freni-Titulaer et al. (1986) aufmerksam gemacht, deren Befunde weitere Aufmerksamkeit verdienen. In dem Entwurf einer Kurzmitteilung des National Toxicology Program (NTP, 2006) zu dem oben genannten Expertenbericht wird auf einer Skala von fünf möglichen Antworten (ja; wahrscheinlich; möglich; wahrscheinlich nicht; nein oder unbekannt) auf die Frage, ob die Studien am Menschen entwicklungs- und reproduktionstoxische Effekte bestätigen, „möglich“ geantwortet. Daraus resultierte die abschließende Beurteilung „geringe Besorgnis für unerwünschte Effekte“.

6 Indikationen für Säuglingsanfangsnahrungen und Folgenahrungen auf Basis von Sojabohneneiweiß und weitere Aspekte

Die Indikation für Säuglingsanfangsnahrungen auf Sojabasis wird von ernährungswissenschaftlichen Gesellschaften aus den oben genannten Gründen sehr eng gestellt (Agostoni et al., 2006; Ernährungscommission, 2006):

- bei dem sehr seltenen angeborenem vererbten Laktasemangel
- bei Galaktosämie (Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel)

Dazu kommen noch die Glykogenosen vom Typ I sowie die (ebenfalls sehr seltene) Glukose-Galaktose-Malabsorption und die Kongenitale Laktoseintoleranz.

Eine Indikation liegt jedoch nicht vor bei einer Laktoseintoleranz auf genetischer Basis und einer Laktoseintoleranz auf der Basis einer vorübergehenden Verminderung der Laktaseaktivität durch Schäden der Darmschleimhaut im Rahmen von anderen Erkrankungen. Bei diesen letztgenannten Störungen ist in der Regel keine komplette Elimination der Laktose aus der Nahrung erforderlich. Damit werden kleine Mengen Milch vertragen (die Menge muss individuell ausgetestet werden), oder es kann auf Käse und neuerdings auf laktosefreie bzw. laktosearme Kuhmilch zurückgegriffen werden.

Gesunde Säuglinge sollten auch dann nicht mit Sojanahrung ernährt werden, wenn sie nicht gestillt werden können. Ebenso wenig sollten Säuglinge mit nachgewiesener Kuhmilchallergie mit Sojanahrung ernährt werden. Sojanahrung ist auch nicht zur Prävention von atopischen Erkrankungen geeignet.

Ethische und religiöse Überzeugungen können für Eltern Anlass sein, statt Kuhmilchnahrungen auf Sojanahrungen auszuweichen.

Aufgrund geringerer biologischer Verfügbarkeit müssen Sojasäuglingsnahrungen mehr Eiweiß enthalten als Nahrungen auf Kuhmilcheiweißbasis. Durch den Phytatgehalt von Säuglingsnahrungen auf Sojaeiweißbasis ist auch die Verfügbarkeit von Zink, Calcium, Phosphor und gegebenenfalls Eisen vermindert. Dem wird aber in modernen Produkten durch die Dosierung der Mineralstoffe Rechnung getragen (SCF, 2003).

Früher enthielten Sojasäuglingsnahrungen häufig zu viel Aluminium. Grund war eine Kontamination der Zutaten. Bei Säuglingen mit Nierenkrankheiten, die Aluminium nicht ausreichend ausscheiden konnten, kam es zu toxischen Aluminiumanreicherungen in Blut und Geweben (Knochen und Gehirn). Durch sorgfältige Kontrolle der Zutaten kann dies vermieden werden.

7 Referenzen

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (1998): Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 101: 148-153.

Badger TM, Ronis MJ, Hakkak R, Rowlands JC, Korourian S (2002): The health consequences of early soy consumption. *J. Nutr.* 132 (3 Suppl.): 559S-565S.

Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Frelut ML, Ghisolfi J, Goulet O, Putet G, Rieu D, Turck D, Vidailhet M (2001): Préparations pour nourrissons et

préparations de suite à base de protéines de soja : données actuelles. Arch. Pediatr. 8: 1226-1233.

Borgert CJ, LaKind JS, Witorsch RJ (2003): A Critical Review of Methods for Comparing Estrogenic Activity of Endogenous and Exogenous Chemicals in Human Milk and Infant Formula. Environ. Health Perspect. 111: 1020-1036.

Chen A, Rogan WJ (2004): Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. Annu. Rev. Nutr. 24: 33-54.

Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC (1995): Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. Pediatrics 96 (1 Pt. 1): 148-150.

Conrad SC, Chiu H, Silverman BL (2004): Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. Arch. Dis. Child. 89: 37-40.

CoT - Committee on Toxicity (2003): Phytoestrogens and health.
<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoreport0503>.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR (1997): Anti-thyroid isoflavones from soybean. Isolation, characterization, and mechanisms of action. Biochem. Pharmacol. 54: 1087-1096.

Dunn JE (1975): Cancer epidemiology in the United States - with emphasis on Hawaii and California - and Japan. Cancer Res. 35: 3240-3245.

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (2006): Stellungnahme zur Verwendung von Säuglingsnahrungen auf Sojaweißbasis. Monatsschr. Kinderheilkd. 2006, 154 (9): 913-916.

ESPGHAN Committee on Nutrition (Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rieu D, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck) (2006): Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 42: 352-361.

Fort P, Moses N, Fasano M, Goldberg T, Lifshitz F (1990): Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. J. Am. Coll. Nutr. 9: 164-167.

Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebron G, Martinez R, Mills JL (1986): Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. Am J Dis Child 140: 1263-1267.

Hoey L, Rowland IR, Lloyd AS, Clarke DB, Wiseman H (2004): Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children. Br. J. Nutr. 91: 607-616.

Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA (1997): Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. J. Am. Coll. Nutr. 16: 280-282.

Jefferson W, Newbold R, Padilla-Banks E, Pepling M (2006): Neonatal Genistein Treatment Alters Ovarian Differentiation in the Mouse: Inhibition of Oocyte Nest Breakdown and Increased Oocyte Survival. *Biology of Reproduction*, 74:161-168.

Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold R (2007): Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein. *Reproductive Toxicology*, 23: 308-316.

Kulling SE, Watzl B (2003): Phytoöstrogene. *Ernährungs-Umschau* 50, Heft 6: 234-239.

Lasekan JB, Ostrom KM, Jacobs JR, Blatter MM, Ndife LI, Gooch III WM, Cho S (1999): Growth of newborn, term infants fed soy formulas for 1 year. *Clin. Pediatr.* 38: 563-571.

May CD, Fomon SJ, Remigio L (1982): Immunologic consequences of feeding infants with cow milk and soy products. *Acta Paediatr. Scand.* 71: 43-51.

Merritt RJ, Jenks BH (2004): Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: The clinical evidence. *J. Nutr.* 134: 1220S-1224S.

Miniello VL, Moro GE, Tarantino M, Natile M, Granieri L, Armenio L (2003): Soy-based formulas and phyto-oestrogens: a safety profile. *Acta Paediatr. Suppl.* 91: 93-100.

Murphy PA, Song T, Buseman G, Barua K (1997): Isoflavones in soy-based infant formulas. *J. Agric. Food Chem.* 45: 4635-4638.

Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN (2001): Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. *Cancer Res.* 61: 4325-4328.

NTP-CERH (2006): Brief on the potential human reproductive and developmental effects of soy formula. http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/genistein-soy/soyformula/Soy_Brief_10-12-06.pdf.

NTP-CERH (2006): NTP-CERHR Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of soy formula. <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/genistein-soy/soyformula/Soy-report-final.pdf>.

Ostrom KM, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Thomas DJ, Jacobs JR, Blatter MM, Cho S, Gooch III WM, Granoff DM, Faden H, Pickering LK (2002): Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: Part 1: Vaccine responses, and morbidity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 34: 137-144.

Richtlinie 1999/21/EG der Kommission vom 25. März 1999 über diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, L 91/29 - L 91/36, 07.04.1999.

Richtlinie 2006/141/EG der Kommission vom 22. Dezember 2006 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und zur Änderung der Richtlinie 1999/21/EG. *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 401/1 - L 401/33, 30.12.2006.

Robertson IGC (1995): Phytoestrogens: toxicology and regulatory recommendations. *Proc. Nutr. Soc. N. Z.* 20: 35-42.

SCF (2003): Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae, adopted on 4 April 2003,

SCF/CS/NUT/IF/65 Final 18 May 2003 (Contains a corrigendum made on 17/09/2007 on page 60, chapter 4.7.2. Carnitine).

Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE (1997): Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 350: 23-27.

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.

Smith RL (1956): Recorded and excepted mortality among the Japanese in the United States and Hawaii with special reference to cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 17: 459-473.

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. *J. Am. Med. Assoc.* 286: 807-814.

Van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Janssen J, Maas LM, Godschalk RWL, Nijhuis JG, van Schooten FJ (2007): Dietary flavonoids induce MLL translocations in primary human CD34+ cells. *Carcinogenesis*, Vol. 28, No. 8, pp 1703-1709.

Yellayi S, Naaz A, Szewczykowski MA, Sato T, Woods JA, Chang J, Segre M, Allred CD, Helferich WG, Cooke PS (2002): The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: A human health concern? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 7616-7621.

Zoppi G, Gerosa F, Pezzini A, Bassani N, Rizzotti P, Bellini P, Todeschini G, Zamboni G, Vazzoler G, Tridente G (1982): Immunocompetence and dietary protein intake in early infancy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1: 175-182.