

## **BfR sieht keine Assoziation zwischen dem Progesterongehalt in Milch und Brustkrebs**

Stellungnahme Nr. 022/2008 des BfR vom 21. Januar 2008

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nimmt zur Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen steigendem Milchkonsum und der Entstehung von Krebs Stellung. Vor allem Brust- und Prostatakrebs sollen angeblich auf den gestiegenen Verzehr von Milch und Milchprodukten zurückzuführen sein. Als Gründe hierfür werden die natürlichen, hormonellen Bestandteile der Milch gesehen: Denn neben Kohlenhydraten, Eiweißen, Vitaminen und Spurenelementen enthält Milch auch Hormone wie beispielsweise das Progesteron.

Progesteron ist ein weibliches Sexualhormon und wird vor allem in den Eierstöcken gebildet. Dabei unterliegt die Produktion des Hormons natürlichen Schwankungen. Beispielsweise bilden trächtige Kühe kurz vor der Geburt vermehrt Progesteron.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR dazu Stellung genommen, ob eine gesundheitliche Gefährdung durch Progesteron, das natürlicherweise mit dem Verzehr von Milch und Milchprodukten aufgenommen wird, zu erwarten ist.

Fazit dieser Bewertung ist, dass die tägliche Produktion von Sexualhormonen beim Menschen viel höher liegt als die mit der Nahrung aufgenommenen Hormonmengen. Darüber hinaus kann Progesteron in Nahrungsmitteln nicht einfach vom Körper genutzt und an seine Wirkungsstellen in den Gewebezellen transportiert werden. Vielmehr wird es über die Leber abgebaut und über die Niere ausgeschieden. Bei normalen Verzehrsgewohnheiten ist das gesundheitliche Risiko somit als sehr gering zu beurteilen.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

Das BfR hat das mit der Aufnahme von Progesteron in natürlichen Gehalten in der Milch und Milchprodukten verbundene Risiko bewertet.

### **2 Ergebnis**

Eine abschließende Beurteilung, ob und ab welcher Menge eine Gesundheitsgefährdung durch das mit der Milch aufgenommene Progesteron zu erwarten ist, kann das BfR derzeit nicht vornehmen, weil dafür nötige Daten fehlen. Das Institut ist aber der Auffassung, dass die im menschlichen Organismus täglich produzierten Mengen an Sexualhormonen deutlich über den Mengen liegen, die mit der Nahrung aufgenommen werden. Auch aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit von oral aufgenommenem Progesteron ist aus Sicht des BfR das gesundheitliche Risiko als sehr gering zu beurteilen.

### **3 Begründung**

#### **3.1 Progesteronkonzentration in Milch und Milchprodukten**

Angaben zu Progesteronkonzentrationen in Milchprodukten wurden von B. Hoffmann bereits 1975 bzw. 1995 veröffentlicht [1, 2].

**Tabelle 1: Konzentrationen an Progesteron in verschiedenen, handelsüblichen Milchprodukten [1]**

Milchprodukt	Progesteron
Konsum-Vollmilch, pasteurisiert	12,5 µg/l <sup>1</sup>
Magermilch, frisch	1,4 µg/l
Rahm, frisch	43,0 µg/l
Buttermilch, frisch	6,5 µg/l
H-Milch, teilentrahmt	6,0 µg/l
Markenbutter, frisch	300,0 µg/kg

Eine Möglichkeit, den Progesteron Gehalt in Milch abzuschätzen, ist die Bestimmung der Konzentration von Progesteron im Fett von trächtigen Kühen. Durch die lipophilen Eigenschaften von Progesteron sind ähnliche Konzentrationen in Milch und in Milchprodukten zu erwarten wie im Fett, ca. 336±106 µg/kg [2].

### 3.2 Eigenproduktion im Menschen

Natürliche Sexualhormone wie Progesteron weisen im menschlichen Organismus in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Ernährung verschiedene Konzentrationen auf. Bei Frauen hängt dies wesentlich von der Schwangerschaft und vom monatlichen Zyklus ab.

**Tabelle 2: Die durchschnittliche Sexualhormon-Produktion im Menschen nach Kushinsky [3], Auszug**

Gruppe	Progesteron (µg/24 St.)
Frau vor der Menopause:	
Follikel-Reifung Phase	420
Preovulatorische Phase	-
Corpus Luteum Phase	19600
Nichtspezifische Phase	-
Frau in Menopause	330
Schwangere Frau:	
Frühstadium	-
Mittleres Stadium	-
Spätstadium	294000
Mann	420
Kinder:	
Mädchen	250
Jungen	150

<sup>1</sup> Ursprüngliche Angaben in ng/ml bzw. ng/g bei Butter

### 3.3 Weitere Expositionen

Die Exposition des Menschen gegenüber natürlichen, hormonell wirksamen Substanzen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs wurde von S. Hartmann veröffentlicht [4]. Sie berechnete die mit der Nahrung aufgenommenen Sexualhormone bei standardisierten Essgewohnheiten. Gemäß dieser Studie werden ca. 10-20 % der natürlichen Sexualsteroiden aus Eiern, ca. 40-80 % aus Milch und der Rest (ca. 5-30 %) aus Fleisch aufgenommen.

### 3.4 Stoffwechsel von Progesteron

Oral aufgenommene Hormone haben eine geringe Bioverfügbarkeit (ca. 0,1-12 %, Progesteron ca. 10 %), da sie in der Leber metabolisiert werden ("First-Pass"-Effekt<sup>2</sup>).

Progesteron wird entweder als Intermediärprodukt zur Synthese anderer Steroide verstoffwechselt, oder es entstehen Isomere des Pregnandiols [5].

Neuere *in vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass die beiden wichtigsten Metaboliten von Progesteron, 3 $\alpha$ -Dihydroprogesteron (3 $\alpha$ HP) und 5 $\alpha$ -Dihydroprogesteron (5 $\alpha$ HP) gegenteilige Effekte auf die Zellteilung ausüben: Während 5 $\alpha$ -HP stimulierend wirkt, blockiert 3 $\alpha$ -HP die Proliferation der Zellen. Für die Gesamtwirkung ist daher der Quotient der beiden Metabolite entscheidend [6].

### 3.5 Acceptable Daily Intake (ADI)

Die akute Toxizität von Progesteron nach oraler Aufnahme ist niedrig (NOEL<sup>3</sup>, liegt bei 160 mg/kg Körpergewicht /Tag) [7]. Aus diesem Grunde hat CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products) als pharmakologischen Parameter die physiologische Progesteron-Produktion von prä-pubertären Jungen zugrunde gelegt und eine maximale duldbare tägliche Aufnahme von 150  $\mu$ g/Tag festgelegt [7]. Demzufolge würde bei einem täglichen Verzehr von 1,5 l Milch (H-Milch, teilentrahmt, vgl. Tab.1) und mit ca. 10 % Bioverfügbarkeit die tägliche Aufnahme von Progesteron über Milch bei ca. 1  $\mu$ g liegen.

Eine ausführliche Bewertung der natürlichen Hormone in Lebensmitteln erfolgte im Jahre 1999 durch den JEFCA, dem gemeinsamen FAO<sup>4</sup>/WHO<sup>5</sup>-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (engl.: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JEFCA) [8]. Aufgrund der Veränderungen im Uterus wurde ein LOEL<sup>6</sup> von 200 mg/Tag festgestellt. Nach dem Dividieren mit einem Sicherheitsfaktor von 100 wird der ADI-Wert von 0-30  $\mu$ g/kg Körpergewicht festgelegt.

Die sich daraus ergebende, unbedenkliche Progesteronmenge von 1800  $\mu$ g bei 60 kg Körpergewicht wird bei standardisierten Essgewohnheiten [9] nicht überschritten.

Auch die EFSA (Europäische Lebensmittelbehörde für Lebensmittelsicherheit) hat Progesteron im Jahr 2007 bewertet und kommt zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der unvoll-

<sup>2</sup> First-pass-Effekt ist die Eigenschaft von Stoffen, bereits vor bzw. während ihrer ersten Passage (engl. **first pass**) durch die Leber zu einem hohen Anteil durch biochemische Reaktionen abgebaut oder deaktiviert zu werden.

<sup>3</sup> Höchste geprüfte Dosis ohne beobachtete Wirkung (no observed effect level, NOEL).

<sup>4</sup> FAO Welternährungsorganisation (engl.: Food and Agriculture Organization, FAO)

<sup>5</sup> WHO Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization, WHO)

<sup>6</sup> Niedrigste geprüfte Dosis mit beobachteter (nachteiliger) Wirkung (lowest observed effect level, LOEL).

ständigen Datenlage das mutagene und karzinogene Risiko des Stoffes nicht abschließend beurteilt werden kann [10].

### 3.6 Weitere Aspekte

Die Problematik der hormonvermittelten Tumorbildung im Tierversuch ist lange bekannt. Häufungen der Inzidenz von Tumoren, z.B. der Brustdrüse und des Ovars, wurden beobachtet, es gibt jedoch ohne weitere Forschung keine Beweise für eine relevante kanzerogene Wirkung der Stoffe in diesem Konzentrationsbereich.

Bekannt ist ein Langzeit-Karzinomrisiko bei Frauen nach Einnahme hormonaler oraler Kontrazeptiva aus einer umfangreichen Studie von Hannaford [11,12]

## 4 Referenzen

- 1 Hoffmann, B., Hamburger, R., Karg, H. (1975): Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 158: 257-259.
- 2 Hoffmann, B. In European Commission, DG VI, Scientific Conference on Growth Promotion in Meat Production, Brüssel (1995);: 271-296.
- 3 Kushinsky, S. (1983): Int. Symp. Safety Eval. Anim. Drug Residues, Berlin.
- 4 Hartmann, S., Lacorn, M., Steinhart, H. (1998): Food Chemistry, 62: 7-20.
- 5 Adlercreutz, H., Martin, F. (1980): J. of Steroids Biochemistry, 13: 231-244.
- 6 Wiebe, J.P. (2006): Endocrine-Related Cancer, 13: 717-738.
- 7 EMEA /MRL/146/96-Final (Dez.1999).
- 8 JECFA-Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 52<sup>nd</sup> meeting, Summary and Conclusions, Rome, 2-11 February 1999.
- 9 EMEA-The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2001): EMEA/CVMP/187/00-Final.
- 10 The EFSA Journal (2007): 510, 1-62.
- 11 Der Arzneimittelbrief (2007): 41, 94-95.
- 12 Hannaford, P.C. (2007): BMJ, 335, 651-659.