

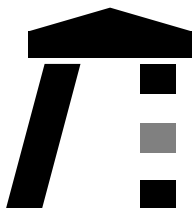
**DFG - Senatskommission zur
Beurteilung der gesundheitlichen
Unbedenklichkeit von Lebensmitteln**

Prof. Dr. G. Eisenbrand - Vorsitzender

SKLM

**Isoflavone als Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln und
diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke**

Endfassung vom
10. November 2006



*Technische Universität Kaiserslautern, FB Chemie
Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie
Erwin-Schrödinger-Straße 52
67663 Kaiserslautern*

Isoflavone mit estrogen¹ Wirkung sind Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke, die vor allem für Frauen in der Menopause ausgelobt werden. Die DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) hat die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Isoflavonen mit phytoestrogen¹ Wirkung in Nahrungsergänzungsmitteln und ergänzenden bilanzierten Diäten unter Hinzuziehung externer Sachverständiger beraten und dabei Daten zu Gehalten in Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, Aufnahmemengen, Bioverfügbarkeit, Metabolismus, biologischen Wirkungen und Toxizität ausgewertet und am 10.11.2006 folgenden Beschluss gefasst:

Isoflavone als Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke

Präambel

Die Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) hat sich in der Vergangenheit bereits mit Aspekten potentiell nachteiliger Wirkungen von Polyphenolen/Flavonoiden zur Verwendung in isolierter oder angereicherter Form beschäftigt und hierzu eine Stellungnahme verfasst (SKLM, 2003). Darüber hinaus hat sie Kriterien zur Beurteilung Funktioneller Lebensmittel (SKLM, 2005) sowie eine Stellungnahme zur Beurteilung von Nahrungsergänzungsmitteln mit anderen Stoffen als Vitaminen und Mineralstoffen (SKLM, 2006) verabschiedet.

Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Lebensmittel auf der Basis von Soja oder Rotklee sind häufig reich an Isoflavonen, die eine estrogenische Wirkung aufweisen können. Dies hat die SKLM zum Anlass genommen, die gesundheitliche Unbedenklichkeit dieser Substanzgruppe erneut zu bewerten. Nicht Gegenstand dieser Stellungnahme sind Säuglingsnahrungen auf Sojaproteinbasis, die in Deutschland als diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke in den Handel gebracht werden. Europäische, deutsche und schweizerische Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin haben kürzlich zu Soja-Säuglingsnahrungen Stellung genommen und eine Verwendung nur bei besonderer Indikation empfohlen, da Hinweise auf mögliche nachteilige Effekte durch die mit ihnen zugeführten sehr hohen Mengen an Isoflavonen vorliegen (Agostoni et al., 2006; Böhles et al., 2006).

¹ Die Bezeichnungen „estrogen“ und „östrogen“ bzw. „Phytoestrogen“ und „Phytoöstrogen“ sind äquivalent.

Sojaextrakte werden als Nahrungsergänzungsmittel, aber auch als „diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke“, Rotklee-Extrakte bisher ganz überwiegend als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben. Die Präparate sind in Abhängigkeit vom Hersteller in Apotheken, Reformhäusern und zum Teil in Supermärkten oder sogar über das Internet frei erhältlich und werden verstärkt zur Selbstmedikation eingesetzt.

Zielgruppe von Isoflavonpräparaten sind hauptsächlich Frauen in der Menopause, die eine Alternative zur Hormonersatztherapie suchen. 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 (Krebs *et al.*, 2004). Vereinzelt erfolgt auch eine Bewerbung im Zusammenhang mit der Behandlung und Prophylaxe von Krebserkrankungen wie Brustkrebs bei der Frau und Prostatakrebs beim Mann.

1. Klassifizierung, Vorkommen und Gehalte

Unter der Bezeichnung Phytoestrogene werden pflanzliche Inhaltsstoffe zusammengefasst, die im menschlichen Organismus eine estrogene Wirkung hervorrufen können. Die klassische Einteilung der Phytoestrogene umfasst insbesondere die Stoffgruppen der Isoflavone und Lignane. Lignane sind derzeit nicht in isolierter oder angereicherter Form in entsprechenden Produkten auf dem Markt vorhanden und sind nicht Gegenstand dieser Stellungnahme. Isoflavone gehören zur Stoffgruppe der Polyphenole und sind in nennenswerten Konzentrationen vor allem in Soja und daraus hergestellten Lebensmitteln sowie in Rotklee (*Trifolium pratense*) enthalten (Tab. 1a und b). Soja enthält im Wesentlichen die drei Isoflavone Daidzein, Genistein und Glycitein (Abb. 1). In Rotklee sind dagegen eine Vielzahl von Verbindungen mit Isoflavonstruktur enthalten (Wu *et al.*, 2003). Hauptkomponenten sind Formononetin und Biochanin A, die sich von Daidzein und Genistein nur dadurch unterscheiden, dass sie anstelle der Hydroxylgruppe am C-Atom in der 4'-Position eine Methoxygruppe tragen (Abb. 1). Daneben sind in Rotklee auch Genistein, Daidzein und Glycitein sowie die Isoflavone Irlon, Prunetin, Pratensein, Pseudobaptigenin, Calycosin und Orobol nachweisbar. Die Strukturformeln dieser Verbindungen sind in Abb. 2 gezeigt. Häufig liegen die Verbindungen in der Pflanze in Form ihrer Glucoside oder veresterten Glucoside (vor allem der Malonylglucoside, Abb. 1) vor.

Nahrungsergänzungsmittel bzw. diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, die auf Sojabasis hergestellt wurden, enthalten als biologisch wirksame Verbindungen die Isoflavone Genistein, Daidzein und Glycitein. Diese drei Verbindungen liegen in den Präparaten in unterschiedlichen Verhältnissen zueinander vor. Die Verbindungen können in freier Form als Aglykone oder als Glucoside bzw. veresterte Glucoside enthalten sein. Da die Herstellung der Sojaextrakte nicht nach standardisierten Herstellungsverfahren erfolgt, ist davon auszugehen, dass sich die Präparate auch hinsichtlich der Begleitmatrix (Gehalt an möglichen anderen Wirkkomponenten wie z. B. Lysophosphatide und Saponine) unterscheiden (Fang *et al.*, 2004). Unabhängig vom verwendeten Ausgangsmaterial und dem Herstellungsverfahren unterscheiden sich die Präparate auch hinsichtlich ihrer Formulierung und anderer zugesetzter Inhaltsstoffe. In jüngster Zeit sind vor allem auch hochdosierte Sojapräparate in einer Retard- bzw. Langzeitformulierung auf den Markt gekommen. Bei Sojapräparaten wird der Isoflavongehalt vom Hersteller häufig als Summenwert der drei vorkommenden Isoflavone Daidzein, Genistein und Glycitein angegeben, vereinzelt erfolgt auch eine Angabe der einzelnen Isoflavone.

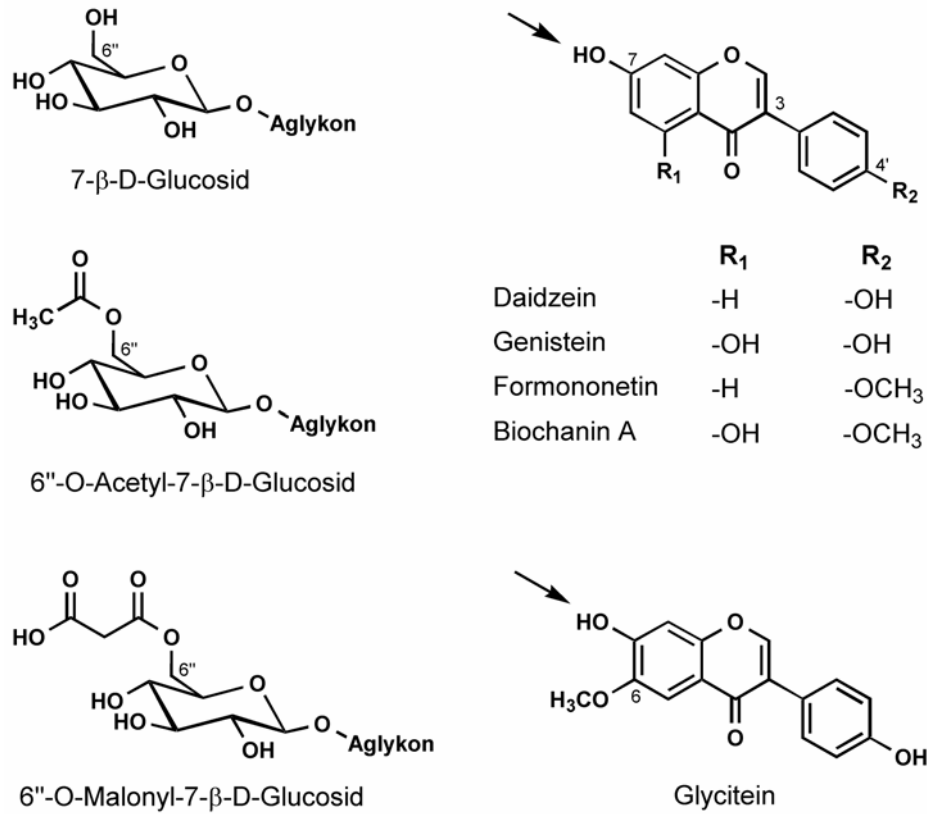


Abb. 1: Chemische Strukturen von Isoflavonen in Soja und Rotklee und ihrer Zuckerkonjugate. Die 7-O-β-D-Glucoside von Daidzein, Genistein und Glycitein werden als Daidzin, Genistin und Glycitin bezeichnet. Der Pfeil in der Abbildung gibt die Position der Zuckerkonjugation an.

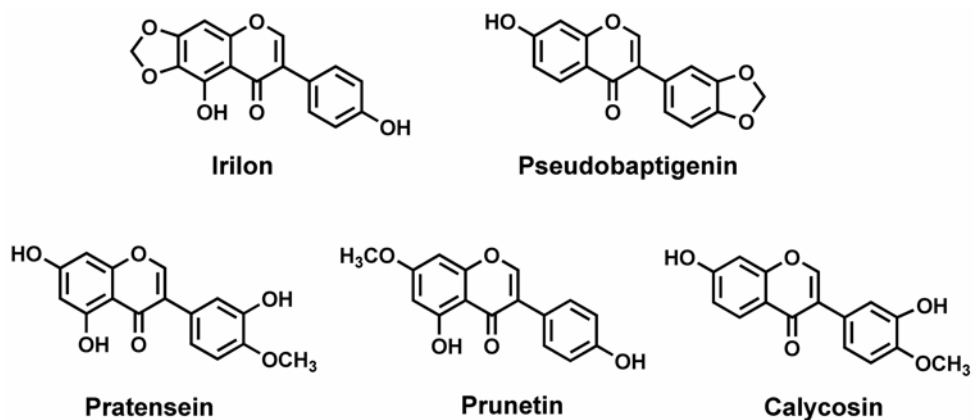


Abb. 2: Chemische Strukturen von Isoflavonen, die neben den in Abb.1 gezeigten Verbindungen in Rotklee vorkommen. Dargestellt ist der Aglykonteil.

Tab. 1a: Isoflavongehalte in Lebensmitteln ($\mu\text{g/g}$ Frischgewicht)

(Wang und Murphy, 1994 ; Franke et al., 1995 ; Mazur et al., 1998 ; Franke et al., 1999 ; Murphy et al., 1999 ; Horn-Ross et al., 2000 ; Liggins et al., 2000a; Liggins et al., 2000b; Nakamura et al., 2000; Rupp et al., 2000; USDA, 2002)

Lebensmittel	Genistein	Daidzein	Glycitein	Biochanin A	Formononetin
Sojabohne	335 - 1201	452 - 1138	37 - 145	< 1	< 1
Sojamilch [$\mu\text{g/mL}$]	52 - 168	26 - 126	2 - 16	n.n.	n.n.
Tofu	111 - 304	73 - 191	15 - 39	n.n.	n.n.
Miso	51 - 398	35 - 363	4-53	k.A.	k.A.
Sojaöl	n.n. - 3	n.n. - 1	n.n.	k.A.	k.A.
Sojasauce [$\mu\text{g/mL}$]	n.n. - 3	n.n. - 9	n.n. - 5	n.n.	n.n.
Sojamehl	876 - 1155	715 - 1496	306 - 593	< 1	< 1
Sojaproteinisolat	272 - 1106	77 - 689	54 - 264	k.A.	k.A.
Tempeh	316 - 320	193 - 273	22 - 32	k.A.	k.A.
Natto	215 - 425	160 - 342	37 - 130	k.A.	k.A.
Sojakäse	3 - 150	3-98	3 - 53	k.A.	k.A.
Sojanudeln	37 - 58	9 - 36	39	k.A.	k.A.
Sojasprossen	20	24	k.A.	n.n.	2
Kleesprossen	< 1	< 1	k.A.	8	40
Bohnen ^{a)}	n.n. - 7	n.n. - 0,2	n.n.	n.n.	n.n.
Garbanzbohnen	< 1	n.n.	k.A.	14	0,5
Erbsen ^{a)}	n.n. - 53	n.n. - 73	k.A.	n.n.	n.n. - 93
Obst, Gemüse, Nüsse	0 - 2 ^{b)}		n.n.	n.n.	n.n.

^{a)} trockene Samen, verschiedene Sorten; ^{b)} Summenwert;

n.n. = unter den jeweils angegebenen Nachweisgrenzen; k.A. = keine Angabe.

Tab. 1b: Isoflavongehalte in Rotklee, *Trifolium pratense*, in μg pro g Trockengewicht (Wu et al., 2003, Tsao et al., 2006)

Pflanzenteil	Gesamtisoflavongehalt [$\mu\text{g/g}$ TG] nach	
	Wu et al., 2003	Tsao et al., 2006 ^{a)}
Blätter	17400 - 22700	20390 - 27780
Stengel	7400 - 18500	12080 - 17340
Blattstiele	k.A.	12300 - 14690
Wurzel	13600 - 28500	k.A.
Blüte	3000 - 6300	2380

^{a)} 13 verschiedene Sorten im frühen und späten Stadium der Blüte; k.A. = keine Angabe

In den letzten Jahren werden vermehrt Rotklee-Extrakte als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt angeboten. Im Gegensatz zu den meisten Sojapräparaten wird bei Rotkleeprodukten häufig nur die Menge des eingesetzten Extraktes pro Kapsel, Dragee oder Tablette angegeben. Für die Rotkleepräparate mit Isoflavonangabe stellt sich aufgrund der

Komplexität der Zusammensetzung (bisher wurden 11 verschiedene Isoflavonaglykone detektiert) die Frage, welche Isoflavonverbindungen analytisch bestimmt wurden und in die Berechnung des Isoflavongehaltes eingegangen sind. Bisherige Daten aus der Literatur zeigen, dass im Unterschied zu Sojapräparaten Isoflavone in den Rotkleeprodukten hauptsächlich als Aglykone vorliegen (Setchell *et al.*, 2001; Maul *et al.*, 2005), obgleich in der Rotkleepflanze ebenfalls die Glucoside dominieren (Toebes *et al.*, 2005).

Die von den Herstellern empfohlene Dosis ist von Präparat zu Präparat höchst unterschiedlich, liegt aber meist zwischen 20 und 80 mg Isoflavone/Tag. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zum Isoflavongehalt von Nahrungsergänzungsmitteln aus Soja und Rotklee, die in den USA, Großbritannien, Finnland und Deutschland auf dem Markt sind, ergaben bei einem Großteil der Präparate zum Teil erhebliche Abweichungen zwischen dem vom Hersteller deklarierten und dem analytisch gemessenen Isoflavongehalt (Setchell *et al.*, 2001; Nurmi *et al.*, 2002; Howes & Howes, 2002, Maul *et al.*, 2005). Ein zusätzliches Problem ist die häufig unpräzise Angabe des Isoflavongehaltes. So ist bei einigen Präparaten nicht ersichtlich, ob der angegebene Gehalt vom Hersteller als Zuckerkonjugat oder freies Isoflavonaglykon berechnet wurde. Darüber hinaus zeigten Untersuchungen, dass das gleiche Produkt eines Herstellers aus verschiedenen Chargen zwar hinsichtlich des Gesamtisoflavongehaltes relativ konstante Werte aufweist, nicht aber im Verhältnis der einzelnen Isoflavone zueinander (Chua *et al.*, 2004).

2. Aufnahmemengen

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 Aglykone. In den westlichen Industrieländern gehören Sojaprodukte dagegen nicht zu den herkömmlichen Lebensmitteln, so dass durchschnittlich weniger als 2 mg Isoflavone/Tag aufgenommen werden. Tabelle 2 gibt Auskunft über die Isoflavonaufnahme in den verschiedenen Ländern.

Tab. 2: Durchschnittliche tägliche Isoflavonaufnahme in verschiedenen Ländern

Durchschnittliche Isoflavonaufnahme pro Tag in mg	n	Bevölkerungsgruppe	Land	Literatur
<1	> 1000	Querschnitt	NL, UK, Italien, Irland, Finnland	Van Erp-Baart <i>et al.</i> 2003
0,76	964	postmenopausale Frauen	USA	De Kleijn <i>et al.</i> 2001
1,78	111526	Frauen (21-103 Jahre)	USA	Horn-Ross <i>et al.</i> 2002
12	25	Vegetarier	UK	Clarke <i>et al.</i> 2003
14,88	3224 m 3475 w	Querschnitt	Korea	Kim & Kwon, 2001
25,4	650	Frauen (19-86 Jahre)	China	Mei <i>et al.</i> 2001
31,5-51,4	1274	Querschnitt	Japan	Wakai <i>et al.</i> 1999
39,5	50	Frauen	Japan	Kimira <i>et al.</i> 1998
47,2	115	Frauen (29-78 Jahre)	Japan	Arai <i>et al.</i> , 2000
61	76 m 71 w	Querschnitt	Singapur	Seow <i>et al.</i> , 1998

w = weiblich, m = männlich.

3. Bioverfügbarkeit, Kinetik und Metabolismus

Die Bioverfügbarkeit von Isoflavonen wurde bisher vor allem für die Verbindungen Daidzein und Genistein untersucht. Im Vergleich zu vielen anderen sekundären Pflanzenstoffen und auch zur Gruppe der Flavonoide, ist die Bioverfügbarkeit von Isoflavonen als vergleichsweise hoch anzusehen. Neben der Lebensmittelmatrix scheint vor allem auch die Zuckerkonjugation einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit zu haben.

In Abhängigkeit von der Art des Sojaproduktes werden Isoflavone als Glucoside (Verzehr von nativen Sojaprodukten wie z.B. Tofu oder Sojamilch) oder überwiegend als Aglykone (Verzehr fermentierter Sojaprodukte) aufgenommen. Bei Aufnahme als Glucoside werden die Aglykone nach heutigem Kenntnisstand durch Dünndarm-eigene oder bakterielle

Glucosidasen freigesetzt. Eine Metabolisierung erfolgt sowohl im Darm als auch in der Leber. Durch die Darmflora wird Daidzein reduktiv zu Dihydrodaidzein, O-Demethylangolensin und Equol, Genistein hauptsächlich zu Dihydrogenistein und 6'-O-Demethylangolensin verstoffwechselt (Abb. 3 und 4). In der Leber erfolgt in geringerem Umfang eine Monohydroxylierung von Daidzein und Genistein zu den catecholischen Metaboliten 6-, 8- und 3'-Hydroxy-Daidzein bzw. 6-, 8- und 3'-Hydroxy-Genistein (Kulling *et al.*, 2002; Rüfer, 2005). Im Plasma liegen Isoflavone hauptsächlich als Phase-II-Konjugate in Form der Monoglucuronide vor (Shellnut *et al.*, 2002). Der Anteil an freien Aglykonen im Blut wird in den meisten Studien mit < 3 % angegeben. In einzelnen Studien wurde aber auch ein Anteil an unkonjugierten Verbindungen von bis zu 20 % ermittelt (Zhang *et al.*, 2003). Pharmakokinetische Untersuchungen ergaben, dass nach Aufnahme von Isoflavonen der Anteil des Aglykons zunächst ansteigt und im Laufe der Zeit wieder abnimmt, so dass neben einer unterschiedlichen Aktivität der Phase-II-Enzyme aufgrund genetischer Variationen, auch der Zeitpunkt der Bestimmung einen maßgeblichen Einfluß hat (Rüfer, 2005).

Die in Rotklee enthaltenen Hauptisoflavone Biochanin A und Formononetin werden im Metabolismus ganz überwiegend zu Genistein und Daidzein demethyliert (Setchell *et al.*, 2002; Kulling *et al.*, 2003; Heinonen *et al.*, 2004). In geringem Umfang treten eine Vielzahl von hydroxylierten Derivaten und Reduktionsprodukten der primären Metabolite Daidzein und Genistein sowie der Ausgangsverbindungen Formononetin und Biochanin A auf (Heinonen *et al.*, 2004). Die Verstoffwechslung von anderen in Rotklee enthaltenen Isoflavonen wie Irilon, Pseudobaptigenin, Prunetin, Pratensein und Calycosin (Abb. 2) ist bisher nicht untersucht. Auch zur Bioverfügbarkeit dieser Verbindungen liegen keine Daten vor.

Zwischen einzelnen Individuen kann die Metabolisierung der Isoflavone in Abhängigkeit von der Ernährung, die sowohl die Darmmikroflora als auch die Transitzeit der Darmpassage beeinflusst, großen individuellen Schwankungen, insbesondere bezüglich der Equol-Bildung, unterliegen (Abb. 3). Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Equol hinsichtlich der biologischen Wirkung von Isoflavonen als ein zentraler Metabolit angesehen werden kann. Dieser Metabolit wird allerdings nur von etwa einem Drittel der Bevölkerung im Darm aus Daidzein gebildet, während etwa zwei Drittel Daidzein zu Dihydrodaidzein und O-Demethylangolensin umsetzen (Abb. 3). Durch die Bildung unterschiedlicher Metabolite könnten sich substantielle Unterschiede hinsichtlich der biologischen Wirkungen ergeben. Neben der Ernährung sind Alter, Geschlecht sowie die Häufigkeit und Dauer der Aufnahme mögliche Einflussfaktoren der Biotransformation.

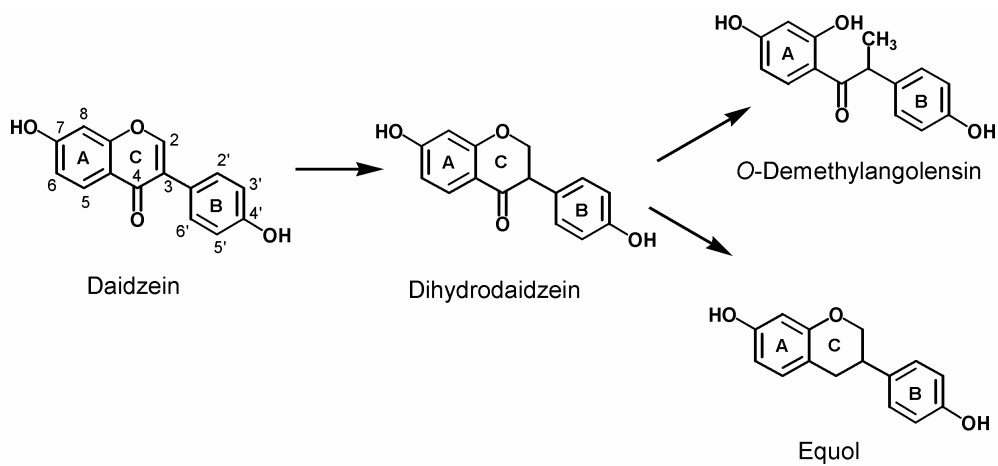


Abb. 3: Metabolismus von Daidzein durch die Darm-assoziierte Mikroflora

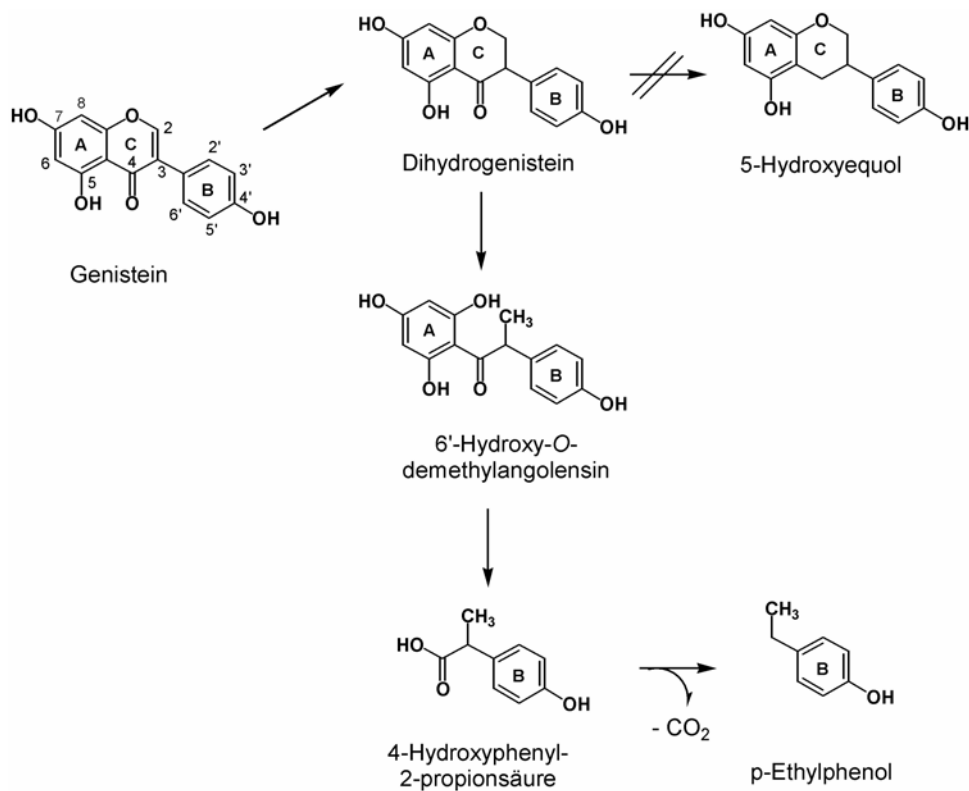


Abb. 4: Metabolismus von Genistein durch die Darm-assoziierte Mikroflora

Plasmaspiegel

Eine „normale“ westliche Ernährung, die mit der Aufnahme von in der Regel geringen Isoflavonmengen einhergeht (< 2 mg/Tag) führt zu niedrigen Plasma-Gesamtisoflavonkonzentrationen (Summe aus Daidzein, Genistein und Equol) von durchschnittlich ca. 10 nM (Adlercreutz *et al.*, 1993), während in bestimmten asiatischen Bevölkerungsgruppen bei traditioneller Ernährungsweise, d. h. bei regelmäßigem Verzehr von Soja-Lebensmitteln, Gesamtkonzentrationen an Isoflavonen im Plasma von durchschnittlich 870 nM erreicht werden (Adlercreutz *et al.*, 1993). Andere Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (Morton *et al.*, 2002).

Nur vereinzelt wurden die Isoflavongehalte in Geweben des Menschen bestimmt. Im Brustgewebe prämenopausaler Frauen und in der Prostataflüssigkeit bei Männern konnten Isoflavone nach Supplementierung mit Soja detektiert werden, wobei im Brustgewebe für Genistein und Daidzein zum Plasma vergleichbare Konzentrationen, für Equol jedoch höhere Konzentrationen gefunden wurden (Hargreaves *et al.*, 1999; Maubach *et al.*, 2003). In der Prostataflüssigkeit wurden im Vergleich zum Plasma höhere Konzentrationen an Isoflavonen gemessen (Morton *et al.*, 1997; Hedlund *et al.*, 2005).

An Ratten wurde nach Applikation von ¹⁴C-markiertem Genistein in den Geweben ein wesentlich höherer Anteil an freiem Genistein als im Plasma gefunden (Coldham *et al.*, 2002). Der Anteil an freiem Genistein betrug im Brustdrüsengewebe der weiblichen Tiere 49%, in Ovarien und Uterus sogar 80 bzw. 100 % im Vergleich zu weniger als 5% im Plasma. Für den Menschen ist nicht bekannt, ob die gemessenen Plasmakonzentrationen und die Metabolitenverteilung im Plasma auch für die einzelnen Organe, insbesondere für potentielle Zielorgane wie Brust, Prostata, Schilddrüse, repräsentativ sind. In der Literatur liegen keine umfassenden Daten vor, die Auskunft darüber geben, welche Isoflavon-Plasmaspiegel nach Aufnahme von Isoflavon-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln erreicht werden. Vor allem Angaben zur Konzentration von quantitativ wichtigen Metaboliten fehlen häufig. Unterschiede der Präparate in Bezug auf die Herstellung, das Ausgangsmaterial und die Formulierung erschweren eine Abschätzung der daraus resultierenden Plasmakonzentrationen. Auch das Verhältnis von Aglykon- zu Glykosidanteil ist oft nicht angegeben. Tab. 3 und 4 (siehe Anhang) fassen Ergebnisse aus einzelnen Studien zusammen, in denen Isoflavone in aufkonzentrierter Form als Soja- bzw. Rotkleeextrakte (Tab. 3) oder in stark aufgereinigter bzw. reiner Form (Tab. 4) eingesetzt wurden. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) des jeweiligen Isoflavones berechnet als Aglykonäquivalent. Es sei jedoch noch einmal darauf hingewiesen, daß ein Großteil der Isoflavone im Plasma als Phase-II-Konjugate vorliegt und nicht in freier Form.

Die in Tab. 3 zusammengefassten Studien mit Isoflavonextrakten zeigen, daß bei Aufnahme vergleichbarer Isoflavonmengen große Unterschiede in den maximalen Plasmakonzentrationen möglich sind. Hier könnten zum einen interindividuelle Unterschiede in der Probandenpopulation zum Tragen kommen, zum anderen unterschiedliche Formulierungen und Einflüsse der Begleitmatrix eine Rolle spielen.

Die Studien mit stark aufgereinigten bzw. reinen Isoflavonen deuten an, daß Isoflavone bei Aufnahme in Form ihrer Glucoside eine höhere Bioverfügbarkeit besitzen (Tab. 4). Allerdings wird dieser Punkt in der Literatur kontrovers diskutiert und ist beispielsweise nicht konsistent mit den Ergebnissen der Studie von Zubik & Meydani (2003, Tab. 3 Nr. 4 und 5). Die Ergebnisse der Studie von Rüfer (2005) verdeutlichen, daß auch Metabolite in relevanten Konzentrationen auftreten und deshalb auch deren biologische Wirkung zu berücksichtigen ist. Ferner zeigen die Ergebnisse von Rüfer (2005), daß die Konzentration an bakteriell gebildeten Metaboliten (Dihydrodaidzein, O-Demethylangolensin) im Plasma der Probanden stark unterschiedlich ist. Dies deutet darauf hin, daß die interindividuelle Variabilität der Darmflora für die Metabolitenbildung eine große Rolle spielt.

4. Biologische Wirkung und Toxizität

Eine angemessene Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit wird durch den Umstand erschwert, dass Isoflavone vielfältige biologische Wirkungen auslösen können, die über unterschiedlichste zelluläre Angriffspunkte vermittelt werden. Nähere Informationen finden sich in der Stellungnahme der SKLM „Aspekte potentiell nachteiliger Wirkungen von Polyphenolen/Flavonoiden zur Verwendung in isolierter oder angereicherter Form“ (SKLM, 2005) sowie in dem Report des britischen Committee on Toxicity der Food Standards Agency (COT, 2003).

Untersucht wurden bisher vor allem die Soja-Isoflavone Daidzein und Genistein, vereinzelt auch deren Hauptmetabolite. Genistein und Daidzein können in den Hormonhaushalt eingreifen, indem sie mit verschiedenen Transportproteinen, Enzymen und Rezeptoren interagieren, die direkt oder indirekt an der Vermittlung hormoneller Signale beteiligt sind. Welche Wirkungen bei Aufnahmemengen ausgelöst werden, wie sie z.B. über Nahrungsergänzungsmittel und bilanzierte Diäten zu erwarten sind, ist deshalb im Einzelfall zu untersuchen (SKLM, 2005).

Im Folgenden soll auf einige in der Literatur beschriebene Wirkungen von Isoflavonen näher eingegangen werden.

4.1 Untersuchungen zur Wirkung von Isoflavonen auf die weibliche Brust

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Wirkung von Isoflavonen auf die weibliche Brust sehr stark vom Entwicklungsstadium und dem Grad der Ausdifferenzierung des Brustdrüsengewebes abhängig ist (Lamartiniere *et al.*, 2002). So wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt, dass die Gabe von Soja-supplementiertem Futter oder die Gabe des isolierten Sojaisoflavones Genistein bei weiblichen Ratten Häufigkeit bzw. Wachstumsrate von Kanzerogen-induzierten Mammatumoren (Dimethylbenzanthracen [DMBA], N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff [MNU]) dann signifikant verringert, wenn die Isoflavongabe neonatal oder vor Einsetzen der Pubertät stattfindet. Erfolgt die Verfütterung einer isoflavonreichen Diät dagegen erst in der adulten Lebensphase, ist diese Schutzwirkung nicht mehr vorhanden. Eine Erklärung könnte sein, dass Genistein eine früh- bzw. vorzeitige Ausdifferenzierung des Brustdrüsengewebes induziert, welches dann gegenüber chemischen Kanzerogenen weniger empfindlich ist (Lamartiniere *et al.*, 2002).

In anderen tierexperimentellen Studien wurde die Wirkung von Isoflavonen auf bereits vorhandene Estrogenrezeptor-positive Tumorzellen untersucht und gezeigt, dass das Wachstum der Tumorzellen durch Isoflavone beschleunigt werden kann. Werden athymischen, ovariectomierten Nacktmäusen weibliche Brustkrebszellen des Typs MCF-7 implantiert und die Mäuse anschließend mit Sojaproteinisolat (SPI) oder einer der im SPI enthaltenen äquivalenten Menge an isoliertem Genistein gefüttert, beginnen die MCF-7-Zellen im Vergleich zur Isoflavon-freien Futterkontrolle verstärkt zu proliferieren (Ju *et al.*, 2001, 2006). Die in diesen Tierversuchen erreichten Plasmakonzentrationen an Isoflavonen lagen dabei mit 1-2 μM 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).

In eine ähnliche Richtung weisen auch tierexperimentelle Studien, die die Wirkung von Isoflavonen auf Kanzerogen-induzierte (MNU) Mammatumoren in der ovariectomierten Ratte untersuchten (Allred *et al.*, 2004). Hier bewirkte Genistein-supplementiertes Futter im Vergleich zu Isoflavon-freiem Futter ein schnelleres Wachstum der Tumoren. Als Folge der Ovariectomie lagen die endogenen Estradiolspiegel in der Ratte in einem Bereich, der mit jenem in postmenopausalen Frauen vergleichbar ist. Die im Plasma der Ratten gemessenen Genistein-Spiegel (3,4 μM) lagen in einem Konzentrationsbereich, der auch beim Menschen, vor allem bei Verwendung hochdosierter Isoflavonpräparate (Dosis >1 mg/kg KG), erreicht werden kann (Tab. 4).

In der Literatur liegen vereinzelt Untersuchungen hinsichtlich einer Wechselwirkung von Isoflavonen mit Tamoxifen vor. In einer tierexperimentellen Studie mit athymischen,

ovarektomierten Mäusen, denen MCF-7-Zellen implantiert worden waren, 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).

Wie sich zeigte, ist die biologische Wirkung von Isoflavonen in isolierter Form nicht mit der Wirkung dieser Verbindungen in einem komplexen Lebensmittel gleich zu setzen. So wurde die estrogene Wirkung eines wenig verarbeiteten Sojalebensmittels (Sojamehl) im Vergleich zu einem Sojaextrakt sowie zum isolierten Sojaisoflavon Genistin (Genisteinglucosid) untersucht. Die verschiedenen Soja-Produkte waren dabei auf gleichen Genisteingehalt eingestellt (Genisteingehalt 750 ppm). An athymischen, ovarektomierten Nacktmäusen, die mit MCF-7-Zellen implantiert wurden, hatte die Verfütterung des Sojamehls keinen Einfluss auf das Wachstum der Tumorzellen, während sowohl der Sojaextrakt als auch das isolierte Sojaisoflavon Genistin die Proliferation der MCF-7-Zellen steigerte (Allred *et al.*, 2004).

Klinische Studien am Menschen zur Wirkung von Isoflavonen auf das Brustdrüsengewebe sind kaum vorhanden. In einer Cross-Over-Studie mit 24 prämenopausalen Frauen hatte eine 6-monatige Sojasupplementierung (Zufuhr von Genistein: 38 mg/Tag) eine Erhöhung des Volumens der aspirationsfähigen Mammaflüssigkeit im Vergleich zur isoflavonfreien Kontrolldiät zur Folge. Darüberhinaus ergab die zytologische Untersuchung epithelialer Brustzellen im Drüsensekret vor und nach Soja-Supplementierung nach Sojaaufnahme bei 30 % der Frauen den Befund hyperplastischer Zellen (Petrakis *et al.*, 1996). In einer anderen Studie führte eine Kurzzeitsupplementierung mit einem Sojaproteinpräparat (45 mg Isoflavone über 14 Tage) in prämenopausalen Frauen (n=19) zu einem signifikanten Anstieg der Brustzellproliferation, gemessen als Thymidin-Labeling Index, sowie zu einer Erhöhung der Expression des Progesteronrezeptors (McMichael-Phillips *et al.*, 1998). In einer weiteren Studie führte eine analoge Supplementierung bei 48 prämenopausalen Frauen zu einer Erniedrigung des Apolipoprotein D-Spiegels während das pS2-Protein in der aspirationsfähigen Mammaflüssigkeit erhöht war. Allerdings waren in den Zellen kultivierter Brustbiopsien Parameter wie Proliferationsrate, Differenzierungsgrad, Apoptoserate und Bcl-2-Expression nicht verändert (Hargreaves *et al.*, 1999).

Angesichts der Schwierigkeit, tierexperimentelle Daten auf den Menschen zu übertragen und da klinische Studien nur sehr eingeschränkt vorliegen, 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). Bisherige Daten aus prospektiven Studien zur erhöhten Aufnahme von Isoflavon-haltigen Lebensmitteln zeigen keine Erniedrigung der Brustkrebsrate. Die vorliegenden Daten erlauben aber den Schluss, dass Isoflavone – insbesondere in hoher Dosierung einen estrogenen Stimulus auf das Brustdrüsengewebe von Frauen ausüben können.

4.2 Wirkung auf die Schilddrüse

In der Literatur ist der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko zur Kropfbildung und dem Verzehr von Soja-Lebensmitteln bei gleichzeitigem Jodmangel gut belegt. Dieser Befund ist auch durch viele tierexperimentelle Studien bestätigt worden. Ob Isoflavone an der goitrogenen Wirkung beteiligt oder sogar für diese verantwortlich sind, ist jedoch unklar. *In vitro* Studien zeigen, dass Sojaisoflavone als Substrate der thyroidalen Peroxidase fungieren können, d. h. selbst jodiert werden können und somit als kompetitive Substrate wirken (Divi et al., 1997). Ferner wird bei Jodmangel von einer direkten Hemmung des Enzyms durch kovalente Bindung der Isoflavone berichtet. Die halbmaximale Hemmung (IC_{50}) der thyroidalen Peroxidase wird bereits bei einer Konzentration von 1 μ M Genistein erreicht. Inwieweit diese *in vitro* Daten physiologische Relevanz besitzen, wird gegenwärtig diskutiert.

Ein zweiter Angriffspunkt der Isoflavone im Schilddrüsenhormonstoffwechsel ist 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 Schilddrüsenhormon-bindungsprotein in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). Genistein und verwandte (Iso-)flavone sind im Serum und CSF hoch wirksame Hemmer der T₄- und T₃-Bindung an TTR ($K_d = 40$ nM, äquimolar zur T₄-Bindung) und verändern die Verteilung der Schilddrüsenhormone im Körper (Green et al., 2005; Radovic et al., 2006). Vor allem während der frühen embryonalen und der postnatalen Gehirnentwicklung, wo TTR-gebundene und transportierte Schilddrüsenhormone zentrale Regulatoren sind, könnte die Störung der TTR-T₄-Bindung durch Isoflavonoide in Soja-basierter Säuglingsnahrung, sich nachteilig auswirken.

Daten aus epidemiologischen und klinischen Studien lassen vermuten, dass ein negativer Effekt auf die Schilddrüse durch Verzehr von Soja-Lebensmitteln bei ausreichender Jodversorgung unwahrscheinlich ist. Auf der anderen Seite legen Daten aus Tierversuchen nahe, daß bei einem Jodmangel oder einer Hypothyreose d.h. einer ungenügenden Aktivität der Schilddrüse und gleichzeitiger extrem hoher Aufnahme von Isoflavonen ein negativer Effekt auf die Schilddrüse nicht ausgeschlossen werden kann (Doerge & Sheehan, 2002). In einer tierexperimentellen Studie mit Ratten zeigte eine hohe Aufnahme von Soja bei gleichzeitigem Jodmangel einen synergistischen Effekt hinsichtlich der Ausbildung einer Hyperplasie der Schilddrüse (Ikeda *et al.*, 2000). Bei Frauen steigt mit zunehmendem Alter die Inzidenz für eine subklinische Schilddrüsenunterfunktion. Etwa 10 % aller Frauen über 55 Jahren leiden an subklinischem Hypothyreoidismus (Vanderpump & Tunbridge, 2002). Damit sind gerade postmenopausale Frauen, die die Hauptzielgruppe dieser Präparate darstellen, eine Risikogruppe hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen auf die Schilddrüse.

Darüber hinaus kann noch nicht abgeschätzt werden, welche Wirkungen Isoflavone bei Menschen haben, die lebenslänglich auf die Substitution mit Schilddrüsenhormon T4 angewiesen sind, weil sie z.B. ohne funktionierende Schilddrüse geboren wurden (1 von 3500 Lebendgeburten weltweit) oder weil ihre Schilddrüse ganz oder teilweise entfernt werden mußte, wegen eines Schilddrüsentumors oder einer Schilddrüsenüberfunktion vom Typ Morbus Basedow. Diese Personengruppen, überwiegend (3:1) weiblichen Geschlechts, haben keine Schilddrüsenhormonreserven aus der Drüse selbst. Deshalb könnten sich Isoflavonoid-induzierte Störungen der Bindung des täglich zugeführten Thyroxins an TTR möglicherweise ungünstig auf die Einstellung normaler Schilddrüsenhormonspiegel und deren Bioverfügbarkeit insbesondere bei Anwendung von Isoflavonkonzentraten auswirken. Auch für diese Personengruppen sind dringend Untersuchungen zur Interferenz von (Iso-)Flavonen auf den Schilddrüsenhormonhaushalt erforderlich.

5. Bewertung

Isoflavonpräparate auf Soja- und Rotkleebasis werden derzeit als Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke vertrieben. Solche Präparate sollten aber als Lebensmittel nur verwendet werden, wenn die gesundheitliche Unbedenklichkeit gegeben ist. In den traditionellen asiatischen Sojaprodukten wie Tempeh oder Miso, die fermentiert sind, liegen die Isoflavone hauptsächlich in Form der Aglykone vor, die eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik wie die entsprechenden Glykoside zeigen.

Aus wissenschaftlichen Untersuchungsergebnissen kann derzeit eine gesundheitliche Unbedenklichkeit solcher Präparate nicht abgeleitet werden. Hierfür sind hauptsächlich zwei Gründe anzuführen:

1. Das Potential von Isoflavonen zur Auslösung gesundheitlich nachteiliger Wirkungen und die Dosisabhängigkeit solcher Wirkungen ist derzeit nur unzulänglich untersucht. Beispielsweise enthalten Rotkleepräparate Isoflavonverbindungen, die hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung und Metabolisierung bisher nicht untersucht wurden.

2. Auf dem Markt befindliche Isoflavonpräparate aus Soja und Rotklee unterscheiden sich nicht nur quantitativ in ihrer Gesamtisoflavonkonzentration erheblich, sondern auch qualitativ in ihrem Isoflavonspektrum (Verhältnisse der einzelnen Isoflavone zueinander, Verhältnis der freien Isoflavone zu den glykosidisch gebundenen Isoflavonen) und der Begleitmatrix. Eine Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit setzt aber die genaue Kenntnis der Zusammensetzung der Präparate voraus. Eine Sicherheitsbewertung nach wissenschaftlichen Kriterien, wie dies die SKLM bereits in vorherigen Stellungnahmen zu Polyphenolen/Flavonoiden (SKLM, 2005), Funktionellen Lebensmitteln (SKLM, 2005) und Nahrungsergänzungsmitteln mit anderen Stoffen als Vitaminen und Mineralstoffen (SKLM, 2006) empfohlen hat, erfordert deshalb die Bewertung des jeweiligen Einzelfalles.

Als besondere Risikogruppe für unerwünschte Wirkungen bei der Einnahme von Isoflavonpräparaten sind vor allem Frauen in der postmenopausalen Phase anzusehen:

1. In groß angelegten klinischen Studien wurde eine krebsfördernde Wirkung der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen beobachtet (Women's Health Initiative Study WHI, 2002; Women's Health Initiative Memory Study, 2003; Million Women Study, 2003). Krebsstatistiken zeigen, dass Brustkrebs bei Frauen die häufigste Krebserkrankung darstellt. Die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, nimmt mit steigendem Alter zu, 75% aller Brustkrebserkrankungen treten bei postmenopausalen Frauen im Alter über 50 Jahren auf (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2004). Aufgrund der dargelegten Ergebnisse ist zum Beispiel ein estrogener Stimulus und damit verbunden ein Wachstumsstimulus auf prä-maligne bzw. Tumorzellen durch die Einnahme erhöhter Mengen an Isoflavonpräparaten nicht auszuschließen.

2. Frauen zeigen mit zunehmendem Alter ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage ist nicht auszuschließen, dass sich dieses Risiko durch Aufnahme von Isoflavonpräparaten erhöht.

6. Forschungsbedarf und Kenntnislücken

Die SKLM sieht aus wissenschaftlicher Sicht Forschungsbedarf zur Verbesserung der Datenlage für eine Risikobewertung von Isoflavonen in Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke, insbesondere auf folgenden Gebieten:

- Erhebung zuverlässiger und zeitnaher Daten zum Verzehr derartiger Produkte sowie zur damit verbundenen Isoflavonaufnahme
- Prüfung des Einflusses von Matrixkomponenten und Formulierung auf die Bioverfügbarkeit
- Erfassung der Isoflavonkonzentration im Plasma und anderen Kompartimenten, besonders von Gewebkonzentrationen beim Menschen
- Analytische Charakterisierung von Rotkleeprodukten (systematische Untersuchungen)
- Untersuchung von Rotkleeisoflavonen hinsichtlich Biotransformation und toxischem Potential unter Einbeziehung der Minorkomponenten
- Entwicklung von Biomarkern zur Untersuchung des Einflusses von Isoflavonen auf das Brustgewebe bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko
- Klärung der Rolle von Isoflavonen für goitrogene Wirkung insbesondere bei Jod-Unterversorgung (postmenopausale Frauen) und mechanistische Abklärung potentiell nachteiliger Effekte auf die Schilddrüsenhormonachse
- Klärung, ob Isoflavone bei Personen ohne funktionierende Schilddrüse, die auf Substitution mit Schilddrüsenhormonen angewiesen sind, gesundheitlich nachteilige Effekte auftreten können und welche Mechanismen zugrunde liegen
- Identifizierung möglicher weiterer Risikogruppen

7. Schlussfolgerung/Empfehlung

Die Aufnahme von Isoflavonen in isolierter, hochdosierter oder angereicherter Form kann hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung nicht mit der Aufnahme von Isoflavonen aus komplexen Lebensmitteln, wie sie etwa in asiatischen Ländern durch den Verzehr von Sojalebensmitteln erfolgt, gleichgesetzt werden. Die Unbedenklichkeit von Isoflavonpräparaten auf Soja- und Rotkleebasis als Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke kann aus der traditionellen Verwendung von Sojalebensmitteln nicht hergeleitet werden. Das Potential von Isoflavonen in solchen Produkten zur Auslösung gesundheitlich nachteiliger Wirkungen und die Dosisabhängigkeit solcher Wirkungen sind derzeit nur unzulänglich untersucht. Auch ist die genaue Zusammensetzung der Präparate (Gesamtisoflavongehalt, Isoflavonspektrum, Begleitmatrix) meist nicht bekannt oder standardisiert, so dass für jeden Einzelfall eine Sicherheitsbewertung nach wissenschaftlichen Kriterien, wie sie von der SKLM zu Funktionellen Lebensmitteln und zu Nahrungsergänzungsmitteln mit anderen Stoffen als Vitaminen und Mineralstoffen schon formuliert worden sind [SKLM, 2005 und 2006], vorzunehmen ist. Besonders problematisch ist nach Ansicht der SKLM, dass postmenopausale Frauen, die die Hauptzielgruppe der Präparate ausmachen, auch eine besondere Risikogruppe für unerwünschte Wirkungen darstellen. So erlaubt die gegenwärtige Datenlage keine abschließende Beurteilung des Effektes von Isoflavonen auf die weibliche Brust bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Es 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.

8. Literaturverzeichnis

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): 352-6

Allred CD, Allred KF, Ju YH, Goepfing TS, Doerge DR, Helferich WG (2004) Soy processing influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors. *Carcinogenesis*, 25:1649-57.

Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, Korol DL, Wallig MA, Helferich WG (2004) Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*, 25:211-8.

Arai Y, Watanabe S, Kimura M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinoshita N (2000) Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr*, 130:2243-50.

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 4. Auflage, 2004, <http://www.rki.de/KREBS>.

Block JR, Mand RH, Howard HW, Bauer CD & Anderson DW (1961) The curative action of iodine on soybean goiter and the changes in the distribution of iodoamino acids in the serum and in the thyroid gland digests. *Arch Biochem Biophys*, 93:15-24.

Bloedon LT, Jeffcoat AR, Lopaczynski W, Schell MJ, Black TM, Dix KJ, Thomas BF, Albright C, Busby MG, Crowell JA, Zeisel SH (2002) Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 76:1126-37.

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 Sojaproteinbasis. *Monatsschr Kinderheilkunde*; im Druck [DOI10.1007/s00112-006-1409-1 Online Date Thursday, August 31, 2006]

Busby MG, Jeffcoat AR, Bloedon LT, Koch MA, Black T, Dix KJ, Heizer WD, Thomas BF, Hill JM, Crowell JA, Zeisel SH (2002) Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to healthy men. *Am J Clin Nutr*, 75:126-36.

Chua R, Anderson K, Chen J, Hu M (2004) *J Altern Complement Med*, 10 :1053-60.

Clarke DB, Lloyd AS, Botting NP, Oldfield MF, Needs PW, Wiseman H (2002) Measurement of intact sulfate and glucuronide phytoestrogen conjugates in human urine using isotope

dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry with [¹³C(3)]isoflavone internal standards. *Anal Biochem*, 309:158-72.

Coldham NG, Zhang AQ, Key P, Sauer MJ. (2002) Absolute bioavailability of [¹⁴C] genistein in the rat; plasma pharmacokinetics of parent compound, genistein glucuronide and total radioactivity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 27:249-58.

Committee on Toxicity (COT) of the Food Standards Agency (2003), www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/COTwg/wg_phyto/

de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE, Jacques PF (2001) Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study (1-4). *J Nutr*, 131:1826-32.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR (1997) Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*, 54:1087-96.

Doerge DR, Sheehan DM (2002) Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect*, 110 (Suppl 3):349-53.

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.

Fang N, Yu S, Badger TM (2004) Comprehensive phytochemical profile of soy protein isolate. *J Agric Food Chem*, 52:4012-20.

Franke AA, Custer LJ, Cerna CM, Narala K (1995) Rapid HPLC analysis of dietary phytoestrogens from legumes and from human urine. *PSEBM*, 208:18-27.

Franke AA, Hankin JH, Yu MC, Maskarinec G, Low SH, Custer LJ (1999) Isoflavone levels in soy foods consumed by multiethnic populations in Singapore and Hawaii. *J Agric Food Chem*, 47:977-986.

Green NS, Foss TR, Kelly JW (2005) Genistein, a natural product from soy, is a potent inhibitor of transthyretin amyloidosis. *PNAS*, 102:14545-14550.

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*, 84:4017-24.

Heinonen SM, Wahala K, Adlercreutz H (2004) Identification of urinary metabolites of the red clover isoflavones formononetin and biochanin A in human subjects. *J Agric Food Chem*, 52:6802-9.

Hedlund TE, Maroni PD, Ferucci PG, Dayton R, Barnes S, Jones K, Moore R, Ogden LG, Wahala K, Sackett HM, Gray KJ (2005) Long-term dietary habits affect soy isoflavone metabolism and accumulation in prostatic fluid in caucasian men. *J Nutr*, 135:1400-6.

Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, Lee MM. (2002) Phytoestrogens and thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11:43-9.

Horn-Ross PL, Barnes S, Lee M, Coward L, Mandel JE, Koo J, John EM, Smith M 2000 Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database (United States). *Cancer Causes Control*, 11: 289-298.

Howes J, Waring M, Huang L, Howes LG (2002) Long-term pharmacokinetics of an extract of isoflavones from red clover (*Trifolium pratense*). *J Altern Complement Med*, 8:135-42.

Howes JB, Howes LG (2002) Content of isoflavone-containing preparations. *Med J Aust*, 176:135-6.

Hydovitz JD (1960) Occurrence of goiter in an infant on a soy diet. *N Engl J Med*, 262:351-353.

Ikeda T, Nishikawa A, Imazawa T, Hirose M (2000) Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. *Carcinogenesis*, 21:707-713.

Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. (2002) Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25:1709-14.

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.

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*, 62:2474-7.

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.

Kay T, Kimura M, Nishing K & Itokawa Y (1988) Soyabean, goitre, and prevention. *J Trop Pediatr*, 34:110-113.

Kiely M, Faughan M, Wähälä K, Brants H, Mulligan A (2003) Phyto-oestrogen levels in foods: the design and construction of the VENUS database, *Br J Nutr*, 89: S19-S23.

Kim J, Kwon C (2001) Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on National Nutrition Survey. *Nutr Res*, 21:947-953.

Kimira M, Arai Y, Shimoi K, Watanabe S (1998) Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J Epidemiol*, 8:168-75.

Klein KO (1998) Isoflavones, soy-based infant formulas, and relevance to endocrine function. *Nutr Rev*, 56:193-204.

Köhrle J (2000) Flavonoids as a risk factor for goiter and hypothyroidism. In *The thyroid and environment. Proceedings of the Merck European Thyroid Symposium* pp. 41-63 [F Péter, WM Wiersinga, U Hostalek, editors] Stuttgart, New York: Schattauer.

Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ (2004) Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 104:824-36.

Kulling SE, Lehmann L, Metzler M (2002) Oxidative metabolism and genotoxic potential of major isoflavone phytoestrogens. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 777:211-8.

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.

Liggins J, Bluck LJC, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA (2000a) Daidzein and genistein contents of fruits and nuts. *J Nutr Biochem*, 11: 326-331.

Liggins J, Bluck LJC, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA (2000b) Daidzein and genistein contents of vegetables. *Br J Nutr*, 84:717-725.

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.

Maubach J, Bracke ME, Heyerick A, Depypere HT, Serreyn RF, Mareel MM, De Keukeleire D. (2003) Quantitation of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 784:137-44.

Maul R, Wollenweber JF, Kulling SE (2005) Phytoestrogens from soy and red clover preparations - well characterized dietary supplements? In: T. Eklund, M. Schwarz, H. Steinhart, H.-P. Thier, P. Winterhalter (Hrsg.), *Proceedings of Euro Food Chem XIII*, Plenum Publishers, New York, Vol. 1, 68-71.

Mazur WM, Duke JA, Wähälä K, Rasku S, Adlercreutz H (1998) Isoflavonoids and lignans in legumes: Nutritional and health Aspects in humans. *Nutr Biochem*, 9:193-200.

McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ (1998) Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in histologically normal human breast. *A, J Clin Nutr*, 68:1431S-6S.

Mei J, Yeung SS, Kung AW (2001) High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:5217-21.

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

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 (18): 1275-84.

Morton MS, Chan PS, Cheng C, Blacklock N, Matos-Ferreira A, Abranches-Monteiro L, Correia R, Lloyd S, Griffiths K (1997) Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate*, 32:122-8.

Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BAJ (2002) Phytoestrogen concentration in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr*, 132:3168-3171.

Murphy PA, Song T, Buseman G, Barua K, Beecher GR, Trainer D, Holden J (1999) Isoflavones in retail and institutional soy foods. *J Agric Food Chem*, 47: 2697-2704.

Nakamura Y, Tsuji S, Tonogai Y (2000) Determination of the levels of isoflavonoids in soybeans and soy-derived foods and estimation of isoflavonoids in the Japanese daily diet. *J AOAC Int*, 83:635-650.

Nurmi T, Mazur W, Heinonen S, Kokkonen J, Adlercreutz H (2002) Isoflavone content of the soy based supplements. *J Pharm Biomed Anal*, 28:1-11.

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 postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5:785-94.

Pinchera A, MacGillivray MH, Crawford JD & Freeman AG (1965) Thyroid refractoriness in an athyreotic cretin fed soybean formula. *N Engl J Med*, 273:83-87.

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*, 118:1316-20.

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 (6):1171-6.

Ripp JA (1961) Soybean-induced goiter. *Am J Dis Child*, 102:106-109.

Rupp H, Zoller O, Zimmerli B (2000) Bestimmung der Isoflavone Daidzein und Genistein in sojahaltigen Produkten, *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene*, 91:175-182.

Rüfer CE (2005) Bioverfügbarkeit, Metabolismus und biologische Aktivität von Isoflavonen und deren Metaboliten. Dissertationsschrift, Fakultät für Chemie und Biowissenschaften, Universität Karlsruhe.

Rüfer CE, Möseneder J, Bub A, Winterhalter P, Kulling SE (2005) Bioavailability of the soybean isoflavone daidzein in the aglycone and glucoside form. In: *Macromolecules and their degradation products in food - Physiological, analytical and technological aspects*. T. Eklund, M. Schwartz et al. (Eds.), Plenum Publishers, Vol. 1, 53-56, ISBN 3-936028-31-1.

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*, 119:925-31.

Seow A, Shi CY, Franke AA, Hankin JH, Lee HP, Yu MC (1998) Isoflavonoid levels in spot urine are associated with frequency of dietary soy intake in a population-based sample of middle-aged and older Chinese in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7:135-40.

Setchell KD, 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*, 131:1362S-75S.

Setchell KD, Brzezinski A, Brown NM, Desai PB, Melhem M, Meredith T, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Cohen Y, Blatt Y (2005) Pharmacokinetics of a slow-release formulation of soybean isoflavones in healthy postmenopausal women. *J Agric Food Chem*, 53:1938-44.

Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJ, Badger TM (2002) Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *Am J Clin Nutr*, 76: 588-594.

Shepard TH, Pyne GE, Kirschvink JF & McLean M (1960) Soybean goiter. *N Engl J Med* 262, 1099-1103.

SKLM, Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (Hrsg.), *Lebensmittel und Gesundheit II, Sammlung der Beschlüsse und Stellungnahmen 1997-2004, Mitteilung 7 (2005)*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim.

SKLM, Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (2006) Stellungnahme zur Beurteilung von Nahrungsergänzungsmitteln mit anderen Stoffen als Vitaminen und Mineralstoffen, <http://www.dfg.de/sklm>

Toebes AHW, de Boer V, Verkleij JAC, Lingeman H, Ernst WHO (2005) Extraction of isoflavone malonylglucosides from *Trifolium pratense* L.. *J Agric Food Chem*, 53:4660-4666.

Tsao R, Papadopoulos Y, Yang R, Young JC, McRae K (2006) Isoflavone Profiles of red clovers and their distribution in different parts harvested at different growing stages. *J Agric Food Chem*, 54:5797-5805.

U.S. Department of Agriculture (USDA), Agricultural Research Service. 2002. USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods, Release 1.3 - 2002. Nutrient Data Laboratory Web site: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html>

Vanderpump MP, Tunbridge WM (2002) Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 12: 839-47.

van Erp-Baart MA, Brants HA, Kiely M, Mulligan A, Turrini A, Sermoneta C, Kilkkinen A, Valsta LM (2003) Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. *Br J Nutr*, 89:S25-30.

Wakai K, Egami I, Kato K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Wada M, Ohno Y (1999) Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr Cancer*, 33:139-45.

Wang H-J, Murphy S (1994) Isoflavone content in commercial soybean foods. *J Agric Food Chem*, 42:1666-1673.

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.

Zhang Y, Hendrich S, Murphy PA (2003) Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women, *J Nutr*, 133:399-404.

Zubik L, Meydani (2003) Bioavailability of soybean isoflavones from aglycones and glucoside forms in American women, *Am J Clin Nutr*, 77:1459-65.

ANHANG

Tab. 3: Maximale Isoflavonkonzentrationen im Plasma (C_{\max}) nach Aufnahme von Isoflavonen in Form von Soja- oder Rotklee-Extrakten durch gesunde Probanden. Angegeben ist die Gesamtkonzentration (freie Form und Phase-II-Konjugat) des jeweiligen Isoflavones oder Metaboliten berechnet als Aglykonäquivalent.

Nr.	Isoflavonquelle, Besonderheiten	Probandenzahl n	Aufgenommene Isoflavonmenge/-dosis	C_{\max} (ng/mL)	C_{\max} nmol/L	Literatur
1	Soja-Extrakt Retard-Formulierung Einzeldosis 90% der Isoflavone in der Glucosidform	n=10 (w) Frauen in der Postmenopause	Daidzein: 7,5 mg Genistein: 22,3 mg Glycitein: 2,0 mg ∑ Isoflavone: 31,8 mg	39 ± 3.7 46 ± 4.4 18 ± 1 103	143 ± 14 179 ± 16 63 ± 4 385	Setchell <i>et al.</i> , 2005
2	Soja-Extrakt (Kapseln) Einzeldosis Isoflavone in Glucosidform	n= 12 (w) Frauen in der Postmenopause	Daidzein 4,8 mg Genistein 14,1 mg ∑ Isoflavone: 18,9 mg	96 262 358	378 969 1347	Anupongsanugool <i>et al.</i> , 2005
3	Rotklee-Extrakt (Tabletten) Tägliche Dosis über 14 Tage ; Isoflavone in Aglykonform	n=14 (6 m; 8 w)	Biochanin A: 52,4 mg Formononetin: 31,4 mg Daidzein: 0,9 mg Genistein: 2,6 mg ∑ Isoflavone: 87,2 mg	48 ± 5 11 ± 2 63 ± 9 114 ± 30 236	168 ± 18 42 ± 7 248 ± 35 422 ± 111 880	Howes <i>et al.</i> , 2002
4	Soja-Extrakt (Tabletten) Einzeldosis Isoflavone in Aglykonform	n=15 (w) 46 ± 6 Jahre alt	Daidzein: 15,8 mg Genistein: 14,2 mg Glycitein 2,2 mg ∑ Isoflavone: 32,2 mg	135 ± 52 144 ± 90 k.A. 279	530 ± 205 534 ± 333 k.A. 1064	Zubik & Meydani, 2003
5	Soja-Extrakt (Tabletten) Einzeldosis Isoflavone in Glucosidform	n=15 (w) 46 ± 6 Jahre alt	Daidzein: 12,0 mg Genistein 17,2 mg Glycitein 2,0 mg ∑ Isoflavone: 31,2 mg	101 ± 26 154 ± 79 k. A. 255	396 ± 104 569 ± 294 k. A. 965	Zubik & Meydani, 2003

k.A. = keine Angabe; w = weiblich, m = männlich.

Tab. 4: Maximale Isoflavonkonzentrationen im Plasma (C_{max}) nach Aufnahme von Isoflavonen in stark aufgereinigter Form (Nr. 1-4) und in isolierter Form als Reinsubstanzen (5 und 6) durch gesunde Probanden. Angegeben ist die Gesamtkonzentration (freie Form und Phase-II-Konjugat) des jeweiligen Isoflavones oder Metaboliten berechnet als Aglykonäquivalent.

Nr.	Präparat, Isoflavonquelle, Besonderheiten	Probandenzahl (n)	Aufgenommene Isoflavonmenge	C_{max} (ng/mL)	C_{max} nmol/L	Literatur
1	Formulierung isolierter Isoflavone bestehend aus $\geq 97\%$ Isoflavonaglykonen (90 \pm 5 % GEN, 9-10% DAI)	Männer (40-69 Jahre) n=3	1,0 mg/kg KG Genistein 2,0 mg/kg KG Genistein 4,0 mg/kg KG Genistein 8,0 mg/kg KG Genistein 16,0 mg/kg KG Genistein	251 \pm 24 566 \pm 122 1194 \pm 676 2172 \pm 595 2053 \pm 374	929 \pm 88 2095 \pm 451 4418 \pm 2502 8037 \pm 2203 7595 \pm 1384	Busby <i>et al.</i> , 2002
2	Formulierung isolierter Isoflavone bestehend aus 100 % Isoflavonaglykonen (87% GEN, 12% DAI, 1% GLY)	Postmenopausale Frauen (46-68 Jahre) n=3	2,0 mg/kg KG Genistein 4,0 mg/kg KG Genistein 8,0 mg/kg KG Genistein 16,0 mg/kg KG Genistein	929 \pm 385 2310 \pm 168 3831 \pm 1214 7611 \pm 4312	3440 \pm 1425 8545 \pm 621 14172 \pm 4492 28158 \pm 15954	Bloedon <i>et al.</i> , 2002
3	Formulierung isolierter Isoflavone bestehend aus 100 % Isoflavonaglykonen (43% GEN, 21% DAI, 3% Gly; sonstige Begleitstoffe nicht bekannt)	Männer (40-69 Jahre) n=3	1,0 mg/kg KG Genistein 2,0 mg/kg KG Genistein 4,0 mg/kg KG Genistein 8,0 mg/kg KG Genistein 16,0 mg/kg KG Genistein 0,49 mg/kg KG Daidzein 0,98 mg/kg KG Daidzein 2,0 mg/kg KG Daidzein 3,9 mg/kg KG Daidzein 7,8 mg/kg KG Daidzein	738 \pm 462 1484 \pm 410 2562 \pm 558 4830 \pm 656 7422 \pm 4157 363 \pm 195 564 \pm 163 1234 \pm 97 1950 \pm 498 4303 \pm 2212	2729 \pm 1710 5492 \pm 1516 9479 \pm 2053 17870 \pm 2426 27460 \pm 15380 1429 \pm 767 2221 \pm 640 4857 \pm 384 7678 \pm 1961 16940 \pm 8711	Busby <i>et al.</i> , 2002

Fortsetzung Tabelle 4:

Nr.	Präparat, Isoflavonquelle, Besonderheiten	Probandenzahl (n)	Aufgenommene Isoflavonmenge	C _{max} (ng/mL)	C _{max} nmol/L	Literatur
4	Formulierung isolierter Isoflavone 100 % Isoflavonaglykonen 43% GEN, 21% DAI, 3% Gly; sonstige Begleitstoffe nicht bekannt	Postmenopausale Frauen (46-68 Jahre) n=3	2,0 mg/kg KG Genistein 4,0 mg/kg KG Genistein 8,0 mg/kg KG Genistein 16,0 mg/kg KG Genistein 1,0 mg/kg KG Daidzein 2,1 mg/kg KG Daidzein 4,2 mg/kg KG Daidzein 8,4 mg/kg KG Daidzein	1524 ± 640 2344 ± 505 4118 ± 450 6869 ± 2361 640 ± 216 914 ± 122 1648 ± 199 2279 ± 749	5638 ± 2369 8672 ± 1869 15235 ± 1665 25413 ± 8733 2521 ± 849 3600 ± 482 6488 ± 785 8973 ± 2950	Bloedon <i>et al.</i> , 2002
5	Reinsubstanz, Einzeldosis, Aglykonform	n=6 prämenopausale Frauen	Daidzein: 50,0 mg	194 ± 31	760 ± 120	Setchell <i>et al.</i> , 2001
	Reinsubstanz, Einzeldosis, Glucosidform	n=4 prämenopausale Frauen	Daidzein: 30,5 mg	394 ± 61	1550 ± 240	
	Reinsubstanz, Einzeldosis, Aglykonform	n=6 prämenopausale Frauen	Genistein: 50,0 mg	341 ± 74	1260 ± 270	
	Reinsubstanz, Einzeldosis, Glucosidform	n=3 prämenopausale Frauen	Genistein: 31,3 mg	341 ± 127	1220 ± 470	

Fortsetzung Tabelle 4:

Nr.	Präparat, Isoflavonquelle, Besonderheiten	Probandenzahl (n)	Aufgenommene Isoflavonmenge	C _{max} (ng/mL)	C _{max} nmol/L	Literatur
6	Reinsubstanz, Einzeldosis Studiendesign: Cross-Over Aglykonform	n=7 (m)	1,0 mg/kg KG Daidzein	109 (48-142) 38 (3-109) 9 (2-22) 11	Daidzein: 430 (190-560) ¹ DHD: 148 (10-427) ¹ ODMA: 34 (6-86) ¹ OH-DAI²: 39 Σ 651	(Rüfer, 2005; Rüfer <i>et al.</i> 2005)
	Reinsubstanz, Einzeldosis Studiendesign: Cross-Over Glucosidform	n=7 (m)	1,0 mg/kg KG Daidzein	646 (491-976) 192 (5-436) 29 (8-62) 23	Daidzein: 2540 (1930-3840) ¹ DHD: 750 (20-1700) ¹ ODMA: 111 (32-239) ¹ OH-DAI²: 85 Σ 3486	

¹ Angabe der Wertebereiche; ² Summenwert aus 3-Hydroxy, 8-Hydroxy- und 6-Hydroxy-DAI; m = männlich; DAI= Daidzein, GEN = Gensitein, DHD=Dihydroxydaidzein, ODMA = O-Demethylangolensin, OH-DAI = Monohydroxylierte Daidzeinderivate; k.A. = keine Angabe; w = weiblich, m = männlich.